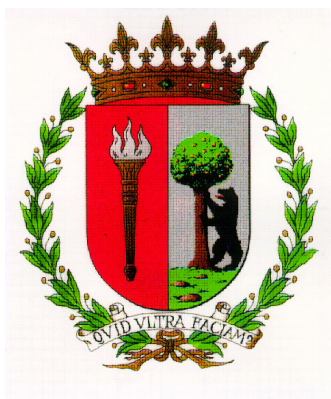




FACULTAD DE MEDICINA



“ENDOCARDITIS INFECCIOSA

SOBRE VÁLVULA PROTESICA:

Relación entre sus características,

el intervalo de tiempo

entre la cirugía y el diagnóstico y el microorganismo causal”

TESIS DOCTORAL

Juan Víctor San Martín López

Madrid 2006.

Directora de la Tesis: D^a María Cristina Sarriá Cepeda

Para mis hijas Carmen y María, sin cuya ayuda habría terminado este trabajo mucho antes pero con mucho menos amor; y para mi Carmen, mi felicidad.

A mis padres, gracias a ellos estoy y he llegado hasta aquí, y a Antonio y José, mi puntal en más ocasiones de las que ellos creen.

Gracias a Cristina por su infinita paciencia y tesón por acabar esta obra.

INDICE

1. SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA	5
INTRODUCCION.....	6
ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA.....	7
Definición.....	7
Epidemiología.....	8
Patogenia.....	9
<i>Endocarditis precoz y tardia.....</i>	<i>10</i>
<i>Microbiología.....</i>	<i>12</i>
Clínica.....	14
Diagnóstico.....	15
<i>Utilidad del ecocardiograma en la endocarditis protésica.....</i>	<i>18</i>
Tratamiento.....	19
<i>Tratamiento quirúrgico.....</i>	<i>21</i>
<i>Anticoagulación.....</i>	<i>22</i>
Pronóstico.....	22
2. INTERES y OBJETIVOS.....	23
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Diseño	28
Variables recogidas.....	28
Procedimientos.....	29
Definiciones.....	29
Análisis estadístico.....	33
4. RESULTADOS.....	34

I) Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas de la endocarditis infecciosa protésica en función del tiempo desde la implantación hasta el diagnóstico.....	35
Tiempo diagnóstico.....	35
Epidemiología.....	39
Localización de la endocarditis.....	43
Microbiología.....	48
Clínica.....	56
Ecocardiografía.....	68
Cirugía.....	79
Mortalidad.....	86
II) Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas de la endocarditis infecciosa protésica en función del microorganismo causal.....	92
ENDOCARDITIS POR S. AUREUS.....	92
ENDOCARDITIS POR MICROORGANISMOS DE LA PIEL.....	122
ENDOCARDITIS POR S. VIRIDANS Y ENTEROCOCO.....	139
ENDOCARDITIS SIN MICROORGANISMO IDENTIFICADO.....	146
5. DISCUSIÓN.....	152
6. CONCLUSIONES.....	200
7. BIBLIOGRAFÍA.....	205

1. SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA

INTRODUCCION

La endocarditis infecciosa se define como la invasión del endocardio (valvular o mural) o del material protésico intracardiaco por microorganismos, principalmente bacterias pero también hongos.

Las características clínicas de la endocarditis sobre válvula nativa fueron concienzudamente descritas por Osler hace más de un siglo y medio en sus “Gulstonian lectures”^{1,2}. Tras su descripción, otros muchos autores han ido aportando sus conocimientos, lo que ha permitido una amplia experiencia en la forma de presentación clínica y el tratamiento de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa.

Sin embargo, la infección sobre válvula protésica es una patología relativamente reciente en la medicina, ya que no es hasta los años 60 cuando comienza la cirugía cardíaca extracorpórea que permite la implantación de prótesis cardíacas.

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica ha sido particularmente difícil hasta el advenimiento en los años 90 del ecocardiograma transesofágico. Debido a que la mayoría de las descripciones clínicas han sido realizadas antes de la aparición de esta técnica diagnóstica, existen en nuestra opinión características no bien definidas en esta patología. Por ello, el propósito de este estudio ha sido profundizar y actualizar los conocimientos en diferentes aspectos de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, con especial énfasis en la forma de expresión clínica.

Previamente y de forma breve, desarrollamos a continuación los aspectos conocidos hasta la fecha de la endocarditis sobre válvula protésica.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA

Definición

La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica es una infección de la prótesis valvular cardíaca y de los tejidos circundantes. Se trata de una complicación poco frecuente pero muy grave de la cirugía de sustitución valvular cuya mortalidad varía entre el 25 y el 50%³⁻¹⁰. A pesar de que el mejor control de la prevención de infecciones en el período perioperatorio ha hecho disminuir la incidencia de endocarditis protésica, el número global de casos crece cada año al aumentar el número de pacientes que reciben un reemplazo valvular. Así, en la actualidad, la endocarditis protésica supone entre el 7 y el 25% del total de casos de endocarditis en los países desarrollados¹¹.

Tabla 1. Incidencia acumulada de endocarditis protésica en diferentes series a lo largo de los primeros 60 meses tras la sustitución valvular.

Estudio (año)	Número de pacientes iniciales receptores de válvula	% de casos con endocarditis			
		Meses tras la cirugía			
		12	24	48	60
Ivert et al 1984 ¹⁷	1465	3.0		4.1	
Calderwood et al 1985 ¹⁸	2608	3.1		5.4	5.7
Arvay et al 1988 ¹⁹	912				4.9
Agnihotri et al 1995 ²⁰	2413 (Sólo aórticas)	1.0	1.5		3.0
Rutledge et al 1995 ²¹	1598	1.4			3.2

Epidemiología

Desde que se administran antibióticos profilácticos en el período perioperatorio, la frecuencia de endocarditis protésica se estima entre 0.1-2.3% por paciente y año¹⁰⁻²¹. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar una endocarditis protésica no es uniforme en el tiempo. Así, el riesgo es mayor en los primeros tres meses tras la cirugía, permanece alto hasta el sexto mes, y después decae gradualmente siendo la proporción anual aproximada del 0.4%^{8,17-21}. En la Tabla 1 se muestra la incidencia de endocarditis protésica en diferentes series a lo largo de los primeros 60 meses tras la sustitución valvular.

Se han evaluado diferentes factores que pueden predisponer a la infección de la prótesis aunque las conclusiones no son homogéneas entre los diferentes estudios, siendo además difícil establecer comparaciones por la variabilidad en el diseño de los mismos. En este sentido, la mayoría de los autores sugieren que la posición de la prótesis (aórtica o mitral) no es un factor predisponente^{5-8,18,21-24}. Sin embargo, se han descrito diferencias entre las válvulas biológicas y las metálicas. Mientras la incidencia de infección sobre las bioprótesis es mayor a medida que pasa el tiempo desde la sustitución valvular debido a que con el tiempo las valvas de las prótesis biológicas se van degradando y se convierten en lugares propicios para el depósito de trombos susceptibles de sobreinfectarse, las prótesis metálicas se infectan más en los primeros meses tras la cirugía^{8,11,18,21,22}.

Otros factores que se han relacionado con un mayor riesgo de endocarditis son: múltiples recambios valvulares¹⁸, reemplazo valvular por endocarditis activa¹⁷, existencia de bacteriemia nosocomial en el período perioperatorio²⁵, tiempo prolongado de circulación extracorpórea^{17,18}, sexo varón¹⁷, raza negra¹⁷ y grado funcional de disnea previo a la cirugía de sustitución valvular²⁶. No se ha demostrado que la edad se asocie a mayor riesgo de endocarditis protésica⁷.

Patogenia

La patogenia de la endocarditis protésica es similar a la de la endocarditis sobre válvula nativa, con algunas particularidades.

En general, el factor principal que favorece el desarrollo de la endocarditis protésica es el daño del endotelio, que se produce por dos mecanismos.

1) El daño sobre el anillo valvular provocado por la propia sustitución valvular, ya que la prótesis debe coserse al anillo, que suele estar además fibrosado e incluso calcificado, lo que dificulta la reparación de la herida quirúrgica.

2) Los factores hemodinámicos que favorecen la endocarditis (chorro de alta velocidad, flujo desde una cavidad de alta presión a otra de baja presión y orificio estrecho) concurren con mucha frecuencia en los pacientes portadores de prótesis, en los que es relativamente frecuente la presencia de pequeños chorros periprotésicos de regurgitación aórtica y mitral^{27,28}.

Una vez que el endotelio está dañado se favorece la formación de agregados de plaquetas, fibrina y, a veces, hematíes, y se produce una endocarditis trombótica no bacteriana. Para que se produzca infección es necesaria además la colonización de este entramado de fibrina y plaquetas por microorganismos, que pueden venir de diferentes fuentes.

Debido a que el mecanismo patogénico (y, en consecuencia, el perfil microbiológico) está relacionado con el tiempo que ha transcurrido desde la cirugía, la endocarditis protésica se ha dividido clásicamente en endocarditis precoz y tardía^{3-10, 29-39}.

Endocarditis precoz y tardía

La endocarditis precoz se trataría de una auténtica infección nosocomial, ya que el mecanismo patogénico de la infección supondría la contaminación directa intraoperatoria o bien en los días/semanas posteriores a la cirugía de una válvula aún no epitelizada y con fibrina o fibronectina expuesta a la colonización por microorganismos nosocomiales.

Así, los microorganismos que producen endocarditis en el período perioperatorio provienen habitualmente de los siguientes focos:

1) La contaminación durante la cirugía: se han encontrado microorganismos en cultivos realizados en varios lugares diferentes durante la cirugía cardíaca, sobre todo en la bomba de circulación extracorpórea^{40,41}.

2) Las infecciones de las heridas quirúrgicas: los microorganismos aislados en las heridas quirúrgicas coinciden en muchos casos con los causantes de la endocarditis^{3,7,29}.

3) Los catéteres centrales, que se utilizan con frecuencia en el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca y que con frecuencia están contaminados por microorganismos de la piel (en una serie antigua se observó contaminación de la vía central en un 30% de los casos)⁴².

Corroborando estos datos se ha encontrado que el antibiograma de los *S. epidermidis* causantes de endocarditis protésica precoz es similar a los de las cepas hospitalarias⁸.

No obstante, aunque la infección se inicie en el período perioperatorio, el tiempo de diagnóstico puede demorarse hasta más de un año en algunos casos por diferentes motivos, como la débil virulencia del microorganismo o la escasa repercusión clínica de la infección en las fases iniciales que predispone a la ausencia de sospecha por parte del clínico. Esto ha llevado a algunos autores a incluir en la clasificación de la endocarditis protésica un tercer grupo, la endocarditis intermedia, que se diagnosticaría aproximadamente entre los dos meses

y el primer año tras la sustitución valvular y que se trataría de una endocarditis nosocomial de diagnóstico tardío^{5,11}.

Sin embargo, no se conoce si la endocarditis intermedia tiene unas características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas que la diferencien de las precoces y las tardías y que permitan optimizar su diagnóstico, ya que la infección está presente desde el período perioperatorio pero no se diagnostica hasta meses después.

Por otro lado, la endocarditis tardía comparte la fisiopatogenia de la endocarditis nativa, en la que los microorganismos provenientes de un foco distante (orofaringe, aparato digestivo o urinario) se adhieren a trombos de plaquetas y fibrina en el seno de una bacteriemia sobre una prótesis totalmente epitelizada⁸.

Uno de los aspectos más discutidos de esta clasificación es el tiempo que, más o menos arbitrariamente, se ha establecido para considerar las endocarditis como precoces y tardías. Aunque inicialmente se definieron como 2 meses tras la cirugía, pronto se describieron endocarditis nosocomiales que aparecían a lo largo del primer año tras la cirugía, siendo aceptado este corte por la mayoría de los autores.

Por tanto, no es de extrañar que no exista homogeneidad en la clasificación de la endocarditis protésica en función del tiempo diagnóstico entre los diferentes autores. Como se muestra en la Tabla 2, en algunos casos no se considera el período intermedio, y en otros se discrepa en el tiempo de corte entre los períodos precoz, intermedio y el tardío.

Tabla 2. Clasificación de la endocarditis protésica en función del tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular

Autor	E. precoz	E. intermedia	E. tardía
Wilson, 1975 ³ Ismael, 1987 ³⁰ Grover, 1994 ²³ Rutledge, 1995 ²¹ Chastre, 1995 ³⁹ Pérez-Vázquez, 2000 ²⁶	< 2 meses	-	> 2 meses
Ivert 1984 ¹⁷ San Román 1999 ⁴³	< 6 meses	-	> 6 meses
Calderwood 1985 ¹⁸ Vleiss 1997 ²⁹ Tornos 1997 ³⁷ Gordon 2000 ³⁸ Piper 2001 ¹⁰ Mylonakis 2001 ¹¹	< 1 año	-	> 1 año
Douglas 1992 ⁵ Karchmer 1999 ⁶	< 2 meses	2 meses- 1 año	> 1 año
Krause ⁴⁴ Anguita ⁴⁵	< 2 meses	2 meses- 1.5 años	> 1.5 años

Microbiología

Finalmente, un aspecto fundamental en la patogenia de la endocarditis, incluída la protésica, es la que se refiere al propio microorganismo. La virulencia de *S. aureus* o la capacidad de *S. epidermidis* para adherirse al material protésico juegan un papel esencial en la endocarditis protésica, como luego veremos en más detalle en la discusión.

Además, las diferencias en la patogenia de las endocarditis precoces y tardías están estrechamente relacionadas con su perfil microbiológico diferente, como se ha comprobado en numerosas series clínicas. En las Tablas 3 y 4 se muestran algunas de ellas. En esencia, los microorganismos hospitalarios (estafilococos coagulasa negativos, bacilos gram negativos, *S. aureus*) dominan en las endocarditis precoces y los microorganismos “clásicos” de la endocarditis nativa (*S. viridans*, Enterococo) predominan en las fases tardías.

Pocas series han evaluado el perfil microbiológico de la endocarditis intermedias. Se describen en la Tabla 5 dos revisiones que incluyen una descripción de los microorganismos causales de endocarditis protésica entre los dos meses y el año, y en las que se sugieren algunas

diferencias tanto con la endocarditis precoz como con la tardía, como mayor predominio de estafilococos coagulasa negativos y menor proporción de microorganismos virulentos.

Tabla 3. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica precoz de algunas series

% de microorganismos respecto al total de la serie	Wilson, 1975 ³ # N=78	Vlesiss, 1997 ²⁹ n=68	Karchmer, 1999 ⁶ n= 175	Pérez-Vázquez, 2000 ²⁶ # n=19	Piper, 2001 ¹⁰ n=34
<i>S. coagulasa</i> negativos	27	43	29	24	29
<i>S. aureus</i>	21	13	21	24	18
<i>Streptococci</i>	4	3	3	18	6
<i>Enterococci</i>	5	2	9	6	6
HACEK*	-	17	0	-	18
Bacilos gram negativos	19	-	11	-	-
Difteroides	9	-	5	-	-
Hongos	13	6	9	-	9
Otros	3	12	-	-	6
Desconocido	-	4	5	29	3
Polimicrobiana	-	-	3	-	6

En estas series se establece el punto de corte entre precoz y tardía en 2 meses, en el resto en un año.

**Haemophilus* spp. (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Tabla 4. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica tardía de algunas series

% de microorganismos respecto al total de la serie	Wilson, 1975 ³ # N=106	Vlesiss, 1997 ²⁹ n=194	Karchmer, 1999 ⁶ N= 194	Pérez-Vázquez, 2000 ²⁶ # n=74	Piper, 2001 ¹⁰ n=132
<i>S. coagulasa</i> negativos	21	28	11	27	21
<i>S. aureus</i>	11	13	18	15	19
<i>Streptococci</i>	29	20	31	32	15
<i>Enterococci</i>	13	8	11	7	18
HACEK*	-	7	6	-	8
Bacilos gram negativos	14	-	6	2	-
Difteroides	4	-	3	-	-
Hongos	5	4	1	1	5
Otros	3	9	-	-	7
Desconocido	-	12	8	16	4
Polimicrobiana	-	-	5	-	3

En esta serie se establece el punto de corte entre precoz y tardía en 2 meses, en el resto en un año.

**Haemophilus* spp. (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Tabla 5. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica intermedia (2 meses- 1 año)

% de microorganismos respecto al total de la serie	Karchmer, 1999 ⁶ N= 194	Mylonakis E, 2001 ^{11*}
<i>S. coagulasa</i> negativos	32	30-35
<i>S. aureus</i>	12	10-15
<i>Streptococci</i>	9	7-10
<i>Enterococci</i>	12	8-12
HACEK*	-	3-8#
Bacilos gram negativos	3	2-4
Difteroides	-	2-5
Hongos	12	10-15
Desconocido	6	-
Polimicrobiana	6	4-7

HACEK y cultivo negativo

**Haemophilus* spp. (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Clínica

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han profundizado en la clínica de la endocarditis protésica. La serie clásica de la clínica Mayo, publicada en 1982³, en la que se describen las características clínicas de 62 pacientes, sigue siendo la referencia. En esta serie y en otras posteriores^{5,8} las descripciones clínicas inciden en los síntomas y signos que el paciente presenta a su ingreso en el hospital o a lo largo de su evolución. De esta forma es difícil establecer los síntomas y signos iniciales que permitan reconocer la endocarditis de forma precoz.

A la luz de estos estudios se considera que los síntomas y signos de la endocarditis protésica tardía son similares a los de la endocarditis nativa, mientras que en la endocarditis protésica precoz las manifestaciones clínicas de la endocarditis se solapan con frecuencia con otros procesos ya que puede afectar a pacientes ingresados en UCIs, en situación crítica y a menudo presentan otras infecciones asociadas (de la herida quirúrgica, de los catéteres, neumonía)³.

En general, se sugiere que la endocarditis protésica tiende a ser más invasiva que la forma nativa. Se ha descrito que es más frecuente la presencia de soplo de reciente comienzo (o cambios respecto a un soplo previo), la insuficiencia cardíaca, la disfunción valvular, la fiebre que persiste más de 9 días a pesar de antibiótico, los cambios en la conducción en el electrocardiograma y las evidencias ecocardiográfica de absceso así como mayor porcentaje de embolismos y complicaciones del sistema nervioso central^{8,11,30-38}.

Poco se conoce de factores relacionados con la enfermedad invasiva, aunque en muchas series se ha asociado con la localización aórtica^{6,35} y en alguna con la infección en el primer año³⁵.

Diagnóstico

Aunque la sospecha clínica sigue siendo fundamental para el diagnóstico de la endocarditis bacteriana, existen en la actualidad algunas herramientas diagnósticas esenciales para ayudar al clínico, como son las técnicas microbiológicas (fundamentalmente el hemocultivo) y el ecocardiograma.

La posibilidad de realizar hemocultivos permitió a Von Reyn et al a principios de los años ochenta definir unos criterios diagnósticos que, integrando parámetros clínicos, microbiológicos y anatomopatológicos permitía clasificar los hallazgos sindrómicos en uno de estos grupos: endocarditis definitiva, probable, posible y rechazada⁴⁶.

La aparición del ecocardiograma y su introducción en la práctica clínica diaria revolucionó el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, permitiendo la detección de vegetaciones y otras complicaciones (abscesos, pseudoaneurisma, fístulas, regurgitación, rotura valvular...) de forma sencilla y no invasiva. Por ello, los criterios de Von Reyn fueron revisados en 1994 por el grupo de la Universidad de Duke que propuso unos nuevos criterios

que incluían los hallazgos ecocardiográficos como criterios diagnósticos⁴⁷. Además de la introducción del ecocardiograma, la gran diferencia respecto a los criterios de von Reyn estribaban en la posibilidad de catalogar como definitiva una endocarditis sin necesidad de confirmación histológica, basándose en criterios microbiológicos, ecocardiográficos y clínicos. Estos criterios han sido ampliamente validados en estudios posteriores^{26,48-50}.

Sin embargo, recientemente se ha conseguido identificar microorganismos que producen endocarditis y que no crecen en los hemocultivos clásicos, como *Bartonella* o *Tropheryma whippelii*⁵¹⁻⁵³. Además, el perfeccionamiento de las técnicas microbiológicas, como por ejemplo la incubación prolongada de los hemocultivos o los hemocultivos con lisis centrifugación¹¹, han permitido disminuir el porcentaje de endocarditis de origen desconocido. Finalmente, se ha demostrado que el ecocardiograma transesofágico ofrece ventajas sobre el convencional en algunas situaciones como la detección de abscesos o la valoración de prótesis mecánicas^{54,55}.

Por ello, el grupo de Duke ha introducido algunas modificaciones a sus propios criterios que han sido ampliamente validados y que son los aceptados en la actualidad para definir el diagnóstico de endocarditis⁵⁶. Entre otros, estos cambios añaden el diagnóstico de *Coxiella burnetii*, el agente causal de la fiebre Q, como criterio mayor, así como una serie de recomendaciones para el uso del ecocardiograma transesofágico (Tabla 6).

Sin embargo, hay que recordar que estos criterios surgieron como una herramienta para validar estudios epidemiológicos y no sustituyen el juicio clínico del médico.

Tabla 6. Criterios modificados de Duke para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa⁵⁶	
Definitiva	<p>Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardiaco confirmado por histología que demuestra endocarditis activa</p> <p>ó</p> <p>Microbiología: demostración del microorganismo por cultivo o histología en la vegetación, en una lesión embólica o en un absceso intracardiaco</p> <p>Criterios clínicos:</p> <p>2 criterios MAYORES ó</p> <p>1 criterio MAYOR y 3 menores ó</p> <p>5 criterios menores</p>
Posible	<p>1 criterio MAYOR y 1 menor ó</p> <p>3 menores</p>
Rechazada	<p>- Diagnóstico alternativo claro ó</p> <p>- Resolución de las manifestaciones de endocarditis con menos de 4 días de antibiótico ó</p> <p>- No evidencia anatomopatológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o la autopsia después de 4 o menos días de antibiótico.</p>

Criterios clínicos MAYORES:

1. Hemocultivos positivos típicos de endocarditis infecciosa

- Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados en ausencia de foco primario: *Streptococci viridans*, *Streptococcus bovis*, *Abiotrophia*, grupo HACEK*, *Staphylococcus aureus*, o *enterococci* adquiridos en la comunidad.
- Hemocultivos positivos persistentes, definidos como hemocultivos recogidos en intervalos mayores de doce horas ó tres de tres o tres de cuatro hemocultivos positivos, existiendo al menos una hora de diferencia entre el primero y el último.
- Único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o título de IgG fase I > 1:800

**Haemophilus spp.* (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

2. Evidencia de afectación endocárdica

- Nuevo soplo de regurgitación, no suficiente aumento de soplo previo ó
- Ecocardiograma positivo para endocarditis
 - Masa intracardiaca oscilante en una valva o estructuras de soporte, en la vía de un jet de regurgitación o sobre un material implantado, ó
 - Absceso ó
 - Dehiscencia reciente parcial de una válvula protésica

Ecocardiograma transesofágico (ETE) recomendado en pacientes con válvulas protésicas, pacientes clasificados como “posibles” por criterios clínicos y pacientes con endocarditis infecciosa complicada (absceso paravalvular). En el resto realizar ecocardiograma transtorácico (ETT) como primer test

Criterios clínicos MENORES:

- Cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía parenteral
- Fiebre (> 38°C)
- Fenómenos vasculares: embolismos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracranial, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplan criterios mayores, con la excepción de único hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos y microorganismos que no causan endocarditis; ó evidencia serológica de infección activa por un microorganismo causante de endocarditis.

Utilidad del ecocardiograma en la endocarditis protésica

En la endocarditis protésica metálica la infección comienza en el anillo periprotésico por lo que la búsqueda de vegetaciones debe centrarse en esa zona, mientras en las biológicas la infección también puede localizarse en los velos.

El ecocardiograma transesofágico es claramente superior en la detección de vegetaciones y otras complicaciones asociadas a la infección de la prótesis valvular, siendo la técnica de elección en el diagnóstico de los pacientes con endocarditis protésica^{54,55,57-63}. Por ello se recomienda realizar un estudio transesofágico a todo paciente portador de una prótesis con sospecha de endocarditis^{8-10,54,55}.

Esta técnica permite evaluar la localización, número y forma de las vegetaciones, el origen de la regurgitación (protésico o periprotésico), y el área de chorro regurgitante, siendo especialmente fiable en las prótesis mitrales⁵⁵. Igualmente se puede detectar una dehiscencia parcial de la prótesis, lo cual es un criterio mayor de endocarditis⁵⁶. También, aunque menos frecuente, la endocarditis protésica puede producir obstrucción de la prótesis, siendo el ecocardiograma transesofágico superior al transtorácico en la evaluación del mecanismo de la obstrucción.

El ecocardiograma también juega un papel fundamental en el diagnóstico de las complicaciones producidas por la infección^{55,64}. La destrucción valvular (perforación, rotura de velos y rotura del aparato subvalvular), la dehiscencia protésica y las complicaciones perivalvulares (absceso, pseudoaneurisma y fístulas) son las complicaciones anatómicas más importantes de la infección.

Las complicaciones perivalvulares reflejan la existencia de extensión perianular de la infección y empeoran el pronóstico del paciente^{65,66}, además de ser indicación de cirugía (recomendación clase I)⁶⁷. Los abscesos son cavidades cerradas, circulares o semicirculares, llenas de material necrótico y purulento, sin flujo en su interior. Los pseudoaneurismas son

cavidades perivalvulares conectadas a la luz vascular, libres de eco, con flujo en su interior, y cuya pared anatómica suele estar incompleta. La fístula es una comunicación anormal entre cavidades contiguas que se refleja en el ecocardiograma como el paso de flujo turbulento entre ambas cavidades⁵⁵. El ecocardiograma transesofágico es mucho más sensible que el transtorácico en la detección de estas lesiones^{54,68,69}.

Tratamiento

El tratamiento de la endocarditis protésica sigue los mismos principios generales que la endocarditis nativa^{70,71}.

El tratamiento médico se basa en una combinación de antibióticos administrados por vía intravenosa, aunque probablemente durante un tiempo más prolongado que en la endocarditis nativa. En aquellos pacientes con endocarditis fulminante sobre válvula nativa se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico tras la extracción de los hemocultivos^{70,71}. La pauta más adecuada es la combinación de vancomicina 1g/12h i.v. + gentamicina 1mg/kg/8h i.v. + rifampicina 300 mg/8h v.o.

Sin embargo, el tratamiento debe modificarse en función del resultado del microorganismo causal, el antibiograma y de la CMI para penicilina y gentamicina. En la Tabla 7 se reflejan las pautas antibióticas para los microorganismos más habituales.

Tabla 7. Tratamiento antibiótico de la endocarditis protésica producida por microorganismos usuales⁷¹

Microorganismo	Pauta	Comentarios
Estreptococos del grupo <i>viridans</i> y <i>S. bovis</i> sensibles a la penicilina (CMI ≤ 0,1 mcg/ml)	Penicilina G sódica 2-4 mill U/4h iv 4-6 semanas + gentamicina 1mg/kg de peso/8 h iv 2 semanas	
	Vancomicina 15 mg/Kg de peso 12 h iv 4-6 semanas + gentamicina 1mg/kg de peso/8 h iv 2 semanas	Alergia a la penicilina
Estreptococos resistentes a la penicilina (CMI ≥ 0,5 mcg/ml), <i>Enterococcus</i> spp. o <i>Abiotrophia</i> spp.	Penicilina G sódica 3-5 mill U/4 h iv o ampicilina 2g/4 h iv + gentamicina 1mg/kg/8h iv 4-6 semanas	
	Vancomicina 15 mg/Kg de peso 12 h iv + gentamicina 1mg/kg/8h iv 4 semanas	Alergia a la penicilina
Estafilococos sensibles a meticilina	Cloxacilina 2 g/4 h iv + rifampicina 300mg/8h vo 6 semanas + gentamicina 1mg/kg/8h iv 2 semanas	
Estafilococos resistentes a meticilina Alergia a cloxacilina	Vancomicina 15 mg/Kg de peso 12 h iv + rifampicina 300mg/8h vo 6 semanas + gentamicina 1mg/kg/8h iv 2 semanas	

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la endocarditis están basadas en opiniones de expertos, estudios observacionales y en la experiencia propia⁶⁹⁻⁷². Cualquiera de las indicaciones de cirugía puede ser rebatida de forma razonada e incluso con casos publicados en la literatura. Como peculiaridad, la sustitución valvular suele estar indicada en muchos más casos que en las infecciones sobre válvula nativa, ya que es más frecuente la destrucción del tejido perivalvular adyacente a la prótesis.

Se muestran en la Tabla 8 una propuesta de indicaciones de cirugía de la endocarditis activa (antes de terminar el ciclo antibiótico)⁶⁷.

Tabla 8. Indicaciones de cirugía en la endocarditis infecciosa activa⁶⁷	
Indicaciones absolutas	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia cardíaca moderada o grave• Insuficiencia cardíaca leve no controlada con medicación• Infección persistente• Endocarditis fúngica
Indicaciones relativas	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia cardíaca leve que se controla con medicación• Insuficiencia aórtica grave con cierre precoz de la válvula mitral• Endocarditis por <i>S. aureus</i> con infección de más de tres días de duración• Endocarditis protésica estafilocócica o por bacilos gram negativos• Absceso• Aumento de tamaño de un pseudoaneurisma• Embolias de repetición y demostración de vegetaciones• Recaída por <i>S. aureus</i> o por bacilos gram negativos• Tercera recaída por cualquier microorganismo

Anticoagulación

Por otro lado, los pacientes portadores de prótesis metálicas necesitan mantener anticoagulación permanente para evitar la trombosis sobre las valvas metálicas, lo que dificulta el tratamiento de la endocarditis en la que es deseable evitar la anticoagulación por el riesgo de rotura de aneurismas micóticos o la conversión de ictus isquémicos en hemorrágicos⁷³. Por este motivo se recomienda heparina sódica intravenosa que permite ajustar rápidamente el nivel deseado de anticoagulación y suspender la misma en caso de hemorragia cerebral o accidente cerebrovascular extenso⁷¹.

Pronóstico

La mortalidad de la endocarditis protésica referida en las distintas series varía mucho dependiendo de las características clínicas y el tratamiento que recibieron los pacientes, aunque en la mayoría de los estudios se encuentra entre el 25 y el 50%⁷⁴ en los primeros meses, y en estudios a más largo plazo se ha situado en torno al 45% a los 7 años⁷⁵.

Los predictores de mortalidad varían de unos estudios a otros, aunque varias series coinciden en destacar la insuficiencia cardíaca, la infección no estreptocócica y la extensión perianular de la infección^{23,30,35,37}.

2. INTERÉS Y OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1) Describir las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas de la endocarditis infecciosa protésica en función del tiempo transcurrido desde la implantación hasta el diagnóstico de la endocarditis

2) Describir las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas de la endocarditis infecciosa protésica en función del microorganismo causal

OBJETIVOS ESPECIFICOS

De forma más específica, se pretende aportar información sobre algunas incógnitas actuales sobre la endocarditis protésica:

1) ¿Es el punto de corte de un año el más adecuado para diferenciar entre los períodos precoz y tardío?

Se han descrito casos de endocarditis infecciosa causada por microorganismos poco virulentos sobre válvula protésica adquirida en la cirugía que se manifestaron después del primer año⁴⁴.

2) ¿Es la endocarditis intermedia diferente de la precoz y la tardía?

Algunos autores incluyen en la clasificación de la endocarditis protésica la endocarditis intermedia, que se diagnosticaría entre los dos meses y el primer año tras la sustitución valvular y que se trataría de una endocarditis nosocomial de diagnóstico tardío^{5,11,45}, que se adquiere en el período perioperatorio pero cuyo diagnóstico puede demorarse hasta más de un año en algunos casos. Sus características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, ecocardiográficas y pronósticas no se conocen con exactitud. El período intermedio se ha descrito en las infecciones de las prótesis articulares como una entidad diferente del precoz y el tardío⁷⁶.

3) ¿Existen claves clínicas que permitan optimizar la sospecha clínica de endocarditis protésica para no retrasar el diagnóstico?

La precocidad en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa es uno de los factores que influyen para un pronóstico favorable, ya que se relaciona con un retraso en el inicio del tratamiento⁷⁷. Por ello uno de nuestros objetivos fue determinar cual era el retraso diagnóstico actual y conocer la forma de presentación de la endocarditis protésica, para contribuir a un reconocimiento más rápido y variar el curso actual de estos pacientes con retraso en el diagnóstico.

4) ¿Es seguro que la clínica de la endocarditis protésica es similar a la nativa si los microorganismos son diferentes?

La clasificación clásica basada en criterios microbiológicos y patogénicos no se ha acompañado de una descripción clínica pareja, y la mayoría de los autores consideran que la clínica es similar a la endocarditis nativa con algunas peculiaridades. Sin embargo, el perfil microbiológico, especialmente en la endocarditis precoz y la intermedia es diferente a la tardía y la nativa. Si en la endocarditis sobre válvula nativa las características clínicas se relacionan claramente con el microorganismo causal, es muy probable que también sea así en las protésicas.

3. MATERIAL Y METODOS

1.- Diseño

Se trata de un estudio prospectivo observacional y multicéntrico realizado en 4 hospitales de referencia para cirugía cardíaca (3 de España y 1 de Argentina). Se incluyeron de forma consecutiva todos los episodios de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica izquierda atendidos en los hospitales del estudio desde 1996 a 2002 que cumplían criterios de endocarditis definitiva según la clasificación de Duke⁴⁷.

De forma prospectiva se recogieron en un cuestionario informatizado variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas, quirúrgicas y mortalidad durante el ingreso. Estas variables se habían definido antes del inicio de la recogida de los datos.

2.- Variables recogidas

Tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular hasta el diagnóstico de endocarditis

Epidemiológicas: edad, sexo, endocarditis previa, factores potencialmente desencadenantes de endocarditis y enfermedad de base potencialmente causante de inmunodepresión.

Tipo y localización de la válvula afectada

Microbiológicas: microorganismos causales y hemocultivos positivos al ingreso.

Clínicas: retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas, forma de presentación clínica, síntomas y signos al ingreso, evolución tras el ingreso hasta el alta hospitalaria.

Ecocardiográficas: presencia de o no de vegetaciones y su tamaño, presencia de absceso, pseudoaneurisma, fístula, dehiscencia de prótesis.

Quirúrgicas: indicación quirúrgica, realización de cirugía y si fue urgente.

Mortalidad relacionada con la endocarditis durante el ingreso y causa de muerte.

3.- Procedimientos

Procedimientos clínicos:

Se realizó la historia clínica al ingreso y se evaluó diariamente hasta el alta a todos los pacientes.

Procedimientos microbiológicos: (identificación del microorganismo causal):

Se obtuvieron al menos 3 hemocultivos al inicio de la sospecha clínica. Además, se remitieron muestras para cultivo de las metástasis sépticas y en los pacientes que precisaron sustitución valvular las prótesis y el tejido cardíaco extraído de la cirugía se remitió para su cultivo y/o estudio histológico.

Procedimientos ecocardiográficos:

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) y un ecocardiograma transesofágico (ETE) con aparatos disponibles en el comercio (Toshiba, Advanced Technology Laboratories and Hewlett-Packard). Los ETEs se hicieron con un transductor a 5-MHz siguiendo el procedimiento standard.

4.- Definiciones

Tiempo diagnóstico: Tiempo transcurrido desde la cirugía de implantación de la prótesis hasta el diagnóstico de la endocarditis. Se clasificaron las endocarditis en tres grupos en función de esta variable: precoz, intermedia y tardía. Se definió como endocarditis precoz la que se diagnosticó en las primeras ocho semanas después de la cirugía cardíaca, endocarditis intermedia si se diagnosticó entre las nueve semanas y los dos años tras la cirugía, y endocarditis tardía cuando la endocarditis se diagnosticó tras los dos años de la sustitución valvular.

Variables epidemiológicas

Factores desencadenantes: aquellos procedimientos que pueden causar bacteriemia y que ocurrieron en los 2 meses previos a la aparición de los síntomas, excluyendo la propia cirugía de sustitución valvular. Se consideraron como tales la presencia de infección local, cateterismo cardíaco, catéteres intravasculares, manipulación dental, manipulación gastrointestinal y otras cirugías.

Enfermedad de base: Se definió como enfermedad de base cualquier proceso crónico potencialmente causante de inmunodepresión que se reflejara en los antecedentes del paciente. Se consideraron como tales la diabetes, la anemia crónica, la insuficiencia renal crónica (IRC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el alcoholismo, la inmunodepresión y cualquier tumor maligno. Los pacientes podían presentar más de una enfermedad de base asociada.

Antibiótico previo: se consideró si el paciente había recibido antibiótico en los 15 días previos al diagnóstico.

Tipo y localización de válvula afectada: se estableció la localización en función del ecocardiograma y/o en función del cultivo de la válvula cuando se realizó. Se recogió si las válvulas eran metálicas o biológicas y si estaban en posición aórtica o mitral.

Variables microbiológicas

Microorganismo causal: se consideró como tal por recuperarse de los hemocultivos o de los cultivos de las válvulas, vegetaciones o metástasis sépticas.

Para el análisis de la relación entre el microorganismo causal y las características de la endocarditis, se agruparon en cuatro categorías en función de su virulencia: endocarditis causadas por microorganismos virulentos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos no viridans, bacilos gram negativos y hongos), endocarditis por microorganismos de virulencia intermedia (*Streptococcus viridans* y *Enterococcus*), endocarditis por microorganismos colonizantes de la

piel, considerados de virulencia escasa (estafilococos coagulasa negativos⁷⁸, *Corynebacterium spp.*⁷⁹, *Propionibacterium spp.*⁸⁰) y endocarditis sin microorganismo identificado, de virulencia indeterminada.

Se estableció esta clasificación pensando que las manifestaciones de las endocarditis infecciosas podían ser diferentes según la virulencia del germen.

Las endocarditis polimicrobianas se consideraron virulentas si uno de los microorganismos era *S. aureus*, se incluyeron en el segundo grupo cuando al menos uno de los microorganismos era *S. viridans* o *Enterococcus* sin microorganismos virulentos y sólo se consideraron de la piel cuando se trataba exclusivamente de varios microorganismos de la piel.

Variables clínicas

Retraso diagnóstico: tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la endocarditis.

Forma de presentación: aquel cuadro clínico determinado por los primeros síntomas y signos con los que se presentó el paciente en la primera consulta de la que conste informe escrito, fuera o no la correspondiente al ingreso por el episodio de endocarditis.

Para aquellos casos de endocarditis precoz que aparecieron sin que se hubiera producido el alta después de la colocación de la prótesis valvular, se consideró forma de presentación los primeros síntomas y signos desfavorables en la evolución del postoperatorio que eran compatibles con endocarditis.

Se especifican a continuación las diferentes formas de presentación clínica: síndrome febril, cardíaca, síndrome constitucional, neurológica, cutánea, pulmonar, reumática, renal y abdominal. Los pacientes podían tener más de una presentación simultánea.

- *Fiebre y/o alteración del estado general:* temperatura mayor de 38°C, con o sin tiritona y/o afectación del estado general.

- *Cardíaca*: síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva aparición.
- *Síndrome constitucional*: astenia, anorexia, pérdida de peso de al menos 1 mes de evolución.
- *Neurológica*: ictus isquémico o hemorrágico, meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional.
- *Cutánea*: lesiones cutáneas características de endocarditis infecciosa, como nódulos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas en pulpejos de dedos, manchas café con leche, lesiones hemorrágicas (incluidas púrpuras, equimosis y petequias si estas últimas aparecen en brotes sucesivos o se localizan en plantas o conjuntivas).
- *Pulmonar*: neumonía, o cuadro compatible con émbolo séptico que incluya al menos dos de las siguientes: dolor costal, disnea brusca, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial con o sin cavitación.
- *Reumática*: artralgias, mialgias, artritis, lumbalgia, espondilodiscitis.
- *Renal*: creatinina >2mg/dl, absceso renal, hematuria macroscópica, proteinuria > 1.5 g/dl.
- *Abdominal*: abdomen agudo, hemorragia intrabdominal.

Variables ecocardiográficas

Vegetación valvular en el ecocardiograma: masa localizada de ecos adherida al material protésico con una movilidad errática. Los engrosamientos inespecíficos de las válvulas no fueron interpretadas como vegetación. Para valorar el tamaño se consideró el diámetro máximo y cuando hubo varias vegetaciones la de mayor tamaño.

Extensión perivalvular/perianular de la infección: incluye los diagnósticos de absceso, pseudoaneurisma y fístula. Se definió absceso perivalvular en el ecocardiograma como una

región circular o delimitada de forma más irregular mayor de 10mm con densidad del eco reducida y sin flujo en su interior. Si se detectó flujo en su interior se consideró pseudoaneurisma, que generalmente apareció como una bolsa perivalvular sin ecos en su interior y pulsátil. Una fístula se definió como un trayecto comunicante entre dos cámaras cardíacas con color Doppler .

Analisis estadístico

En el análisis descriptivo se calcularon las proporciones para cada variable y sus intervalos de confianza al 95%. Se realizó análisis de Chi cuadrado para comparar las variables categóricas. Las variables con una $p < 0.15$ en el análisis univariado se incluyeron en un análisis multivariado de regresión logística. Se calcularon riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza al 95% ($IC_{95\%}$) con el uso de coeficientes de regresión estimados y sus errores standard en el análisis de regresión logística. Se evaluó la existencia de interacciones. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico Windows SPSS 10.0.

4. RESULTADOS

I) CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS, CLÍNICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA PROTÉSICA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DESDE LA IMPLANTACIÓN HASTA EL DIAGNÓSTICO

1. Tiempo diagnóstico

Se analizaron 100 episodios de endocarditis definitiva sobre válvula protésica izquierda correspondientes a 94 pacientes. 6 pacientes presentaron 2 episodios, que se consideraron como reinfección al identificarse un microorganismo diferente al del primer episodio. 24 episodios fueron de endocarditis precoz, 39 de intermedia y 37 de endocarditis tardía.

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestra la distribución global de todos los episodios en función del tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular hasta el diagnóstico de endocarditis. Se presenta en años para el total de los episodios, en meses para los episodios de los dos primeros años y en semanas para los casos que se diagnosticaron en los primeros dos meses. El mayor número de episodios se concentra en las primeras semanas tras la sustitución valvular y va decayendo de forma progresiva en el tiempo.

Figura 1. Distribución de todos los episodios en función del tiempo (en años) transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular hasta el diagnóstico de la endocarditis. Se puede apreciar que el mayor número de episodios de endocarditis infecciosa protésica (63) se diagnostica en los primeros dos años tras la sustitución valvular.

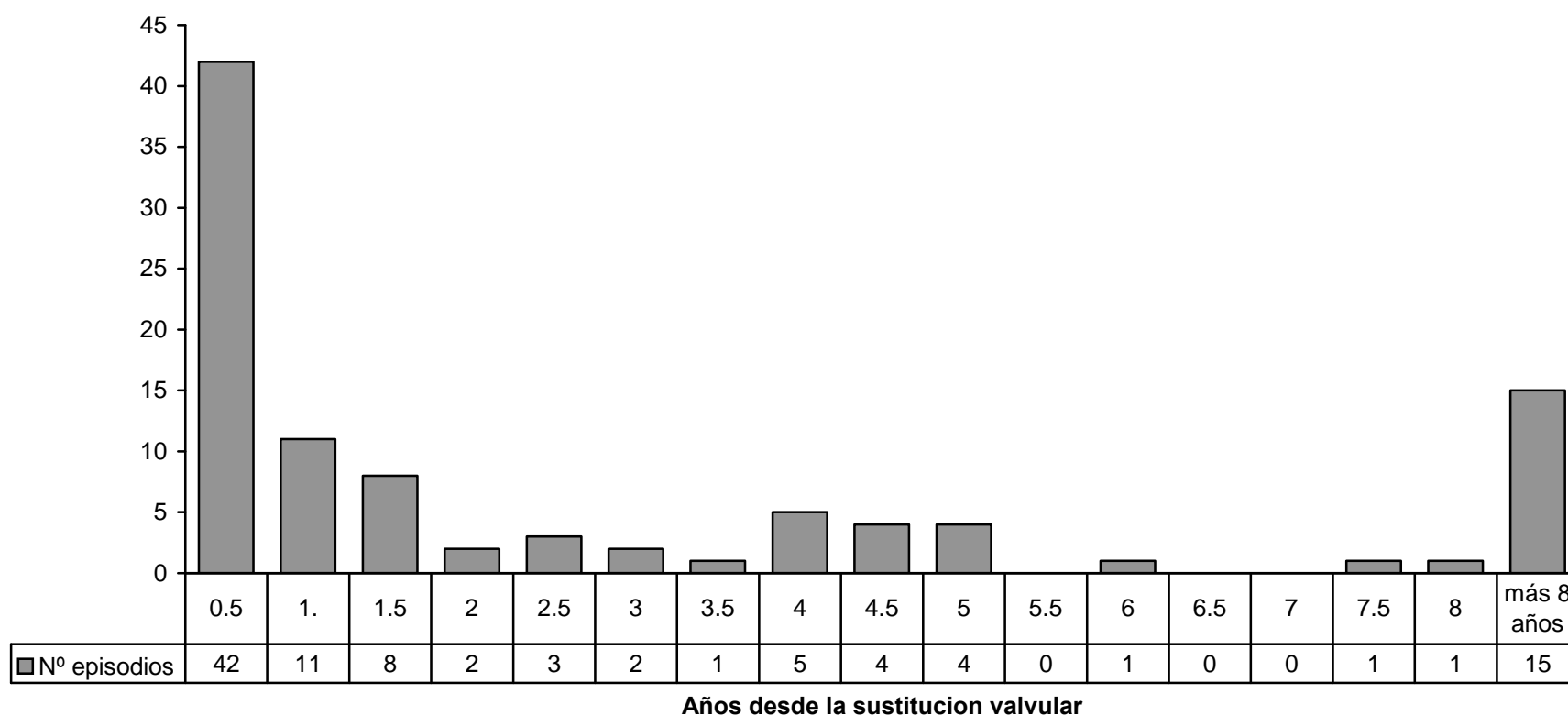


Figura 2. Distribución de los episodios diagnosticados en los primeros dos años tras la sustitución valvular, en función del tiempo (en meses)

transcurrido desde la cirugía hasta el diagnóstico. Se objetiva que 38 de los 63 (60.3%) ocurre en los primeros cuatro meses.

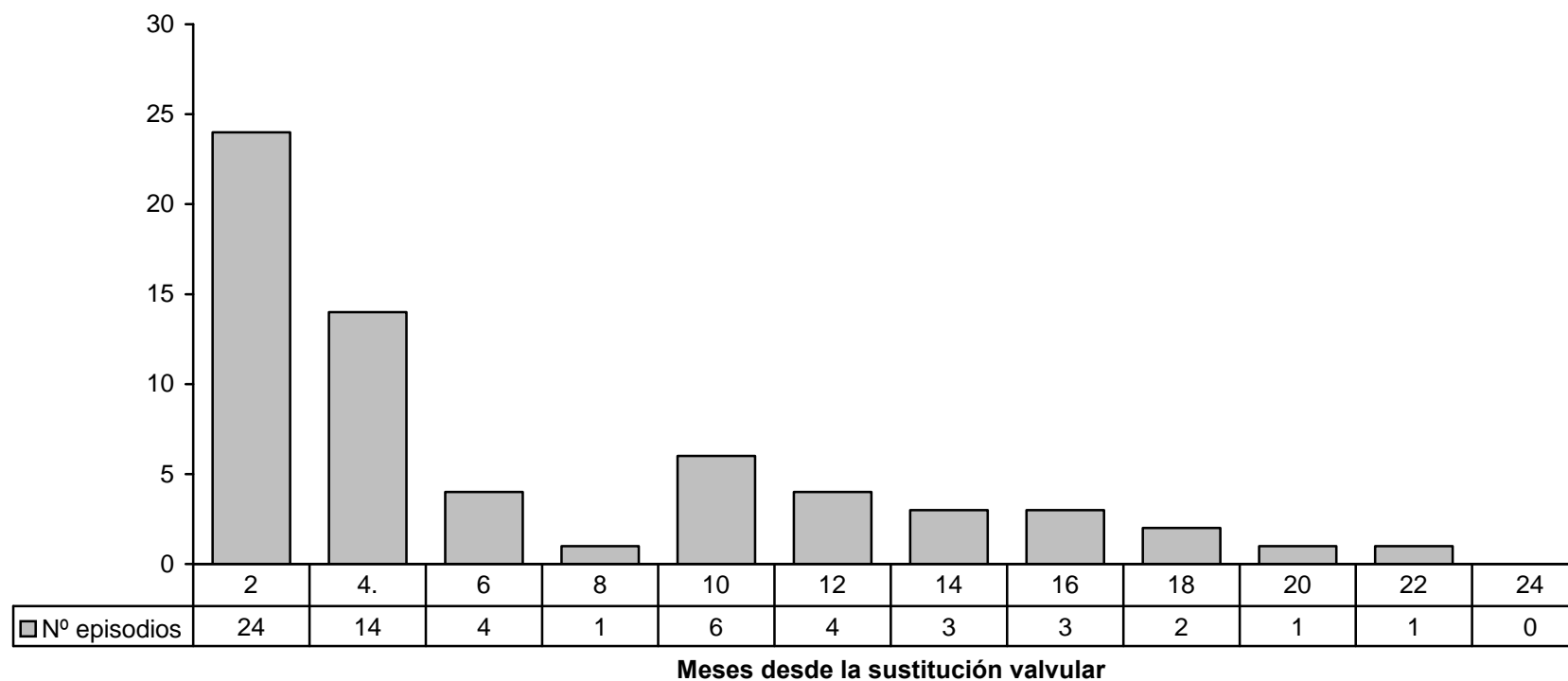
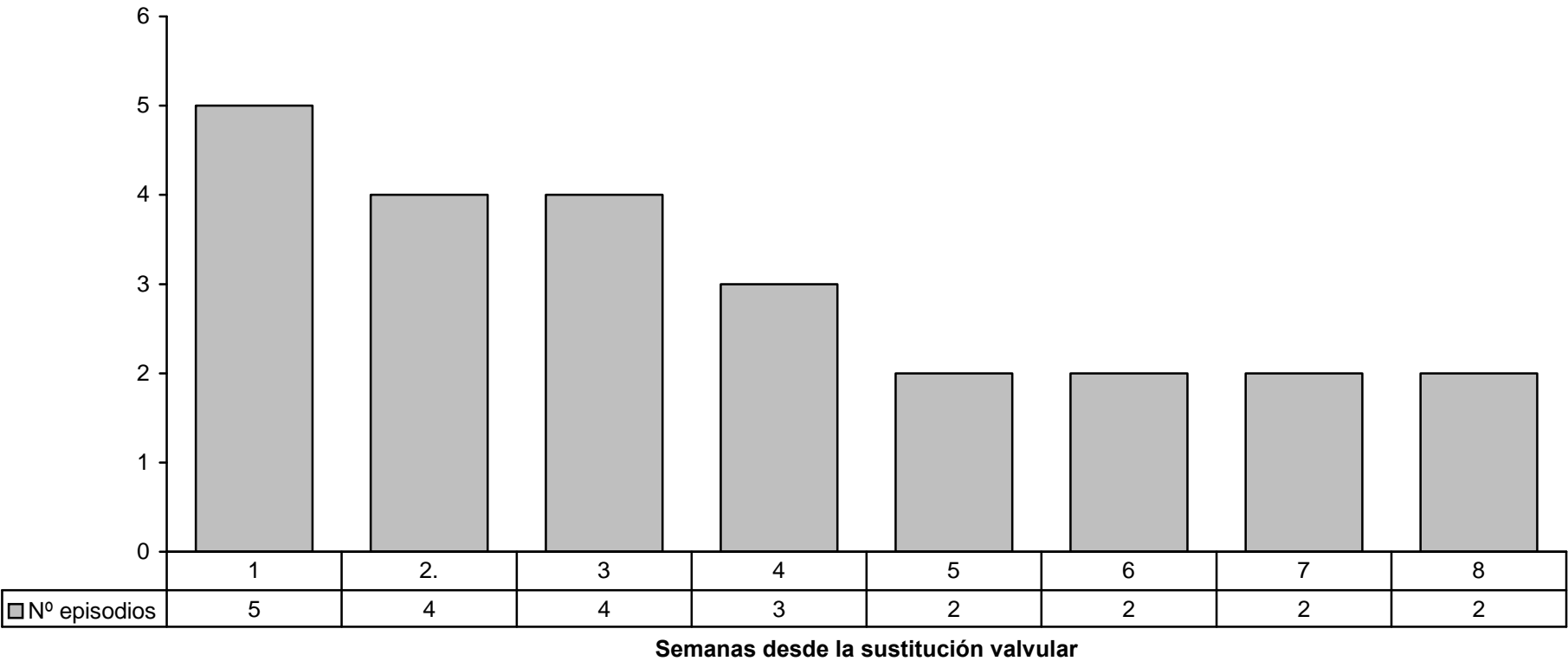


Figura 3. Distribución de los episodios diagnosticados en los primeros dos meses tras la sustitución valvular, en función del tiempo (en semanas) transcurrido desde la cirugía hasta el diagnóstico de endocarditis. Se objetiva que 18 de los 24 episodios (75%) ocurrieron en el primer mes tras la cirugía.



2. Epidemiología

La edad media de los pacientes fue de 59.2 ± 12.5 años, rango 28-83. No se apreciaron diferencias en la edad media de los períodos precoz, intermedio y tardío.

El ratio hombre/mujer fue 1.3/1 (varones 56%, IC_{95%} 46.3-65.7%), presentando las endocarditis precoces un ratio 1/1.2; las intermedias 1.2/1 y las tardías 1.8/1, diferencias no significativas.

Un 16% (IC_{95%} 8.9-23.0%) había tenido endocarditis previa, sin encontrarse diferencias significativas entre los tres grupos en la frecuencia de esta variable.

Los pacientes del grupo precoz habían recibido antibiótico previo en mayor proporción (71.4%, IC_{95%} 52.1-90.7) que los otros dos grupos (43.2%, IC_{95%} 27.2-59.2 y 45.5, IC_{95%} 28.5-62.5 respectivamente) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0.091$).

La descripción completa de estas variables epidemiológicas en función del tiempo diagnóstico se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características epidemiológicas de los episodios en función del tiempo diagnóstico					
Característica \ Tiempo diagnóstico	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	P
Edad – años					
Media \pm SD	59.2 \pm 12.5	61.7 \pm 11.3	58.3 \pm 11.3	58.5 \pm 14.4	NS
Rango	(28-83)	(35-78)	(28-82)	(28-83)	
Ratio hombre:mujer	1.3:1				NS
Varones—no. (%)	56 (IC _{95%} 46.3-65.7)	1:1.2	1.2:1	1.8:1	
Mujeres—no. (%)	44 (IC _{95%} 33.3-51.5)				
Endocarditis previa—no. (%)	16 (IC _{95%} 8.9-23.0%)	2 (8.3)	6 (15.4)	8 (21.6)	NS
Antibiótico previo—no. (%)	46 (50.5, IC _{95%} 40.2-60.6)*	15 (71.4, IC _{95%} 52.1-90.7)	16 (43.2, IC _{95%} 27.2-59.2)	15 (45.5, IC _{95%} 28.5-62.5)	0.091

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular

Intermedia: entre las nueve semanas a dos años

Tardía: después de los dos años

** En 9 episodios no se pudo conocer este dato: 3 precoces, 2 intermedios y 4 tardíos.*

La descripción completa de los factores desencadenantes se muestra en la Tabla 10, y se encontraron características diferenciales en algunos grupos.

En el **grupo precoz** se identificó siempre un posible factor desencadenante, bien la presencia de catéteres intravasculares o la presencia de infección local relacionada con la herida quirúrgica o con los catéteres. La proporción de catéteres fue del 79.2% (IC_{95%} 63-95.4%) y fue superior a los otros dos grupos.

En el **grupo intermedio** la mayoría de los episodios no tenían ningún factor desencadenante añadido excepto la propia cirugía cardíaca en los últimos dos años (28 episodios, 71.8 %, IC_{95%} 57.7- 85.9). Analizando estos 28 episodios sin factor desencadenante, la válvula afectada fue aórtica metálica en 16 (57.1%, IC_{95%} 39-75.1), y fueron causados por microorganismos de la piel 17 (60.7%, IC_{95%} 42-78.8) de los cuales 14 (50%, IC_{95%} 31.5-68.5) eran estafilococos coagulasa negativos; proporciones que tienden a ser superiores al resto de grupos sin alcanzar significación estadística.

En el **grupo tardío** no se identificó factor desencadenante en un 48.6% (IC_{95%} 32.4-64.7%) de los episodios, proporción inferior en la comparación con el grupo intermedio aunque sin alcanzar significación estadística.

El resto de factores desencadenantes no mostró diferencias entre los tres períodos, como se refleja en la Tabla 10.

Tabla 10. Características epidemiológicas de los episodios en función del tiempo diagnóstico. Posibles factores desencadenantes de endocarditis

Tiempo diagnóstico—no. (% , IC_{95%})	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	p*
Factores desencadenantes					
Infección local	10 (4-16)	5 (20.8, 4.2-37)	2 (5.1,0-12)	3 (8.1, 0-17)	p=0.054&
Manipulación dental	8 (2.7-13.3)	0	4 (10.2, 1-19.7)	4 (10.8, 0-20.8)	
Cateterismo cardíaco	6 (1.4-10.7)	0	2 (5.1, 0-12)	4 (10.8, 0-20.8)	
Cateteres	24 (15.6-32.3)	19 (79.2, 63-95.4)	1 (2.6, 0-7.6)	4 (10.8, 0-20.8)	p<0.001&
Manipulación gastrointestinal	3 (0-6.6)	0	2 (5.1, 0-12)	1 (2.7, 0-7.9)	
Otras cirugías	3 (0-6.6)	0	0	3 (8.1, 0-17)	
No identificado	46 (36.2-55.8)	0	28 (71.8, 57.7-85.9)	18 (48.6, 32.4-64.7)	p=0.011\$
Enfermedad de base	16 (8.8-23.2)	-	8 (20.5, 7.8-33.2)	8 (21.6, 8.3-34.9)	
No enfermedad de base	30 (21-39)	-	20 (51.3, 35.6-67)	10 (27.0, 12.7-41-3)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

** Los valores de p no reseñadas no son significativas*

& Se muestra el valor de p del análisis univariado entre los grupos precoz e intermedio.

\$ Se muestra el valor de p del análisis univariado entre los grupos intermedio y tardío.

60 pacientes (IC_{95%} 50.4-69) no tenían enfermedad de base, 29 (IC_{95%} 20.1-37.9) tenían una y 11 (IC_{95%} 4.9-17.1) tenían dos o más. Las enfermedades de base encontradas fueron diabetes mellitus en 19 episodios, anemia crónica en 11, insuficiencia renal crónica (IRC) en 8, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 4, alcoholismo 4, inmunodepresión 4 y cáncer 3. Aunque hubo una tendencia a que los episodios tardíos se presentaran en pacientes con anemia y diabetes, las diferencias no fueron significativas entre los tres grupos. Una descripción detallada de la enfermedad de base de los episodios en función del tiempo diagnóstico se realiza en la Tabla 11.

Tabla 11. Características epidemiológicas de los episodios en función del tiempo diagnóstico. Enfermedad de base				
Tiempo diagnóstico—no.(%, IC_{95%})*	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)
Enfermedad de base				
Ninguna	60 (50.4-69)	15 (62.5)	26 (66.7)	19 (51.4)
Una	29 (20.1-37.9)	8 (33.3)	7 (17.9)	14 (37.8)
Dos o más	11 (4.9-17.1)	1 (4.2)	6 (15.4)	4 (10.8)
Enfermedad de base	59 (49.4-68)	9 (37.5)	13 (33.3)	18 (48.6)
Diabetes	19 (11.3-26.6)	3 (12.5)	7 (17.9)	9 (24.3)
Anemia crónica	11 (4.9-17.1)	1 (4.2)	4 (10.3)	6 (16.2)
IRC	8 (2.7-13.3)	2 (8.3)	4 (10.3)	2 (5.4)
EPOC	4 (0-7.8)	1 (4.2)	0	3 (8.1)
Alcoholismo	4 (0-7.8)	1 (4.2)	1 (2.6)	2 (5.4)
Inmunodepresión	4 (0-7.8)	1 (4.2)	2 (5.1)	1 (2.7)
Cáncer	3 (0-6.6)	1 (4.2)	1 (2.6)	1 (2.7)

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

** No fue significativa ningún valor de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Sólo se muestran los IC_{95%} de las proporciones del total de episodios.*

IRC: insuficiencia renal crónica EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3. Localización de la endocarditis

Una descripción completa del número de válvulas afectas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los tres grupos de tiempo diagnóstico se muestra en la Tabla 12 y de forma más gráfica en la Figura 4.

Las válvulas afectas fueron 82 metálicas y 18 biológicas. 47 estaban en posición mitral y 45 en posición aórtica. En 8 episodios se detectó endocarditis mitral y aórtica, siempre sobre válvulas metálicas. Sin embargo, mientras casi todas las válvulas en la posición mitral eran metálicas (91.5%, IC_{95%} 83.6-98.6%) esta proporción fue menor entre las prótesis aórticas (68.9% IC_{95%} 55.9-81.9%), siendo esta diferencia significativa (p=0.007).

Analizando la relación entre las variables epidemiológicas y el tipo y localización de la válvula afecta sólo se encontró que el sexo influyó en la localización de la infección, ya que en el análisis multivariado en las mujeres se encontró mayor proporción de endocarditis mitrales (OR 4.0, IC_{95%} 1.7-9.4)(p=0.001). Así, en las mujeres el 56.8% (IC_{95%} 42-72%) de las endocarditis ocurrieron sobre prótesis mitrales mientras que los hombres sólo ocurrió en esta localización el 42.0% (IC_{95%} 29-55%) de los episodios.

También se encontraron diferencias en la localización de la endocarditis en función del tiempo diagnóstico.

En el grupo **precoz** un 91.7% (IC_{95%} 80.7-100%) de las prótesis afectas fueron metálicas y sólo hubo 2 casos de válvulas biológicas. La prótesis más frecuente en este período fue la mitral metálica aislada en 14 episodios (58.3%, IC_{95%} 38.6-78.0%), tanto en hombres como en mujeres.

En la endocarditis **intermedia**, la posición aórtica aislada fue la más frecuente (20 episodios, 51.3% IC_{95%} 35.6%-70.0%). Entre los 21 varones diagnosticados en este período, 15 (71.4%, IC_{95%} 52.1-90.7%) tenían endocarditis sobre una prótesis aórticas metálicas, y no se encontró ningún episodio con afectación mitroaórtica. Sin embargo, entre las mujeres predominó la infección de las prótesis mitrales (66.7%, IC_{95%} 45.0-88.4%), incluyendo 5 casos de afectación de ambas prótesis.

Por otro lado, la proporción de prótesis biológicas en el período **tardío** fue la más elevada, 11 episodios (29.7%, IC_{95%} 15-44%) de los que 8 (72.7%) eran aórticas. El 69.3% (IC_{95%} 48.7-89.9%) de las mujeres tenían infección de la mitral metálica y el 52.4% (IC_{95%} 32.4-72.4%) de los varones tuvieron infección de una prótesis aórtica.

Sin embargo, en el análisis multivariado ni la endocarditis tardía ni el sexo se asociaron con endocarditis sobre prótesis biológicas, siendo la infección por *S. viridans* el único factor relacionado (OR 6.5, IC_{95%} 1.3-33.3).

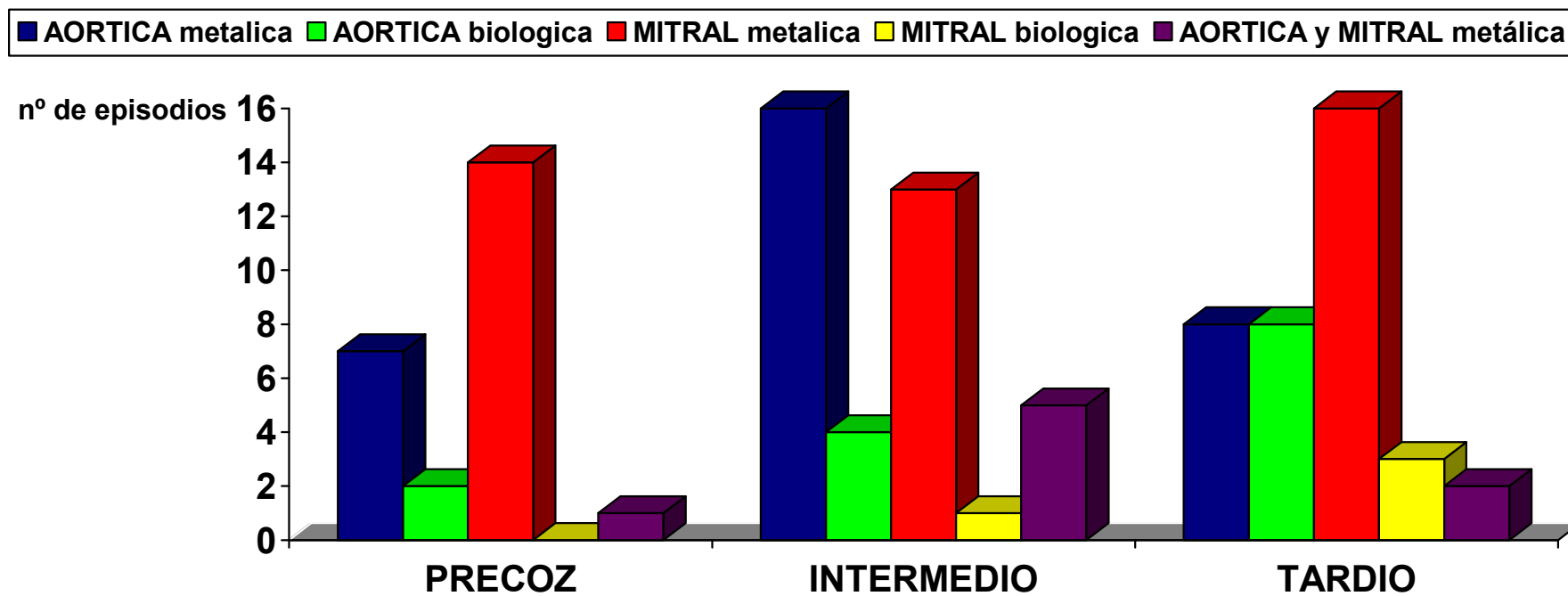
Se pueden ver los mismos resultados analizando la distribución del tipo de prótesis en función del tiempo diagnóstico. Así, la endocarditis sobre prótesis aórtica metálica se diagnostica fundamentalmente en el período intermedio: del total de 39 endocarditis sobre prótesis aórtica metálica (incluyendo afectación mitro-aórtica), el 53,8% (IC_{95%} 37.8-69.6) se producen en este período, frente al 20.5% (IC_{95%} 7.7-33.2) en el período precoz y el 25.6% (IC_{95%} 11.7-39.4) en el tardío (p=0.045). Sin embargo, la endocarditis sobre prótesis mitral metálica se distribuye de forma parecida entre los tres períodos (32.6% precoz, 30.2% intermedio y 37.2 en el tardío, p NS). Finalmente, las endocarditis sobre válvulas biológicas, tanto mitrales como aórticas, van siendo más frecuentes a medida que transcurre el tiempo desde la cirugía: 11% (IC_{95%} 0-33.9) en el período precoz, 27.8% (IC_{95%} 7.1-48.5) en el intermedio y 61.1% (IC_{95%} 38.6-83.6) en el tardío (p=0.059).

Sin embargo, en el análisis multivariado el tiempo de diagnóstico no está asociado a la localización de la infección al ajustar por las demás variables.

Tabla 12. Número y proporción de episodios en función de la localización en cada período de tiempo diagnóstico				
Tiempo diagnóstico—no.(%, IC _{95%})	Total	Precoz	Intermedio	Tardío
Válvulas afectadas	(N=100)	(N=24)	(N=39)	(N=37)
Metálica	82 (74.5-89.5)	22 (91.7, 80.7-100)	34 (87.2,76.7-97.7)	26 (70.3, 55.6-85)
Biológica	18 (10.5-25.5)	2 (8.3, 2.7-19.4)	5 (12.8, 2.4-23.3)	11 (29.7, 15-44)
Mitral	47 (37.2-56.8)	14 (58.3, 38.6-78)	14 (35.9, 20.8-51)	19 (51.4, 35.3-67.5)
Metálica#	43 (33.3-50.5)	14 (58.3, 38.6-78)	13 (33.3, 18.5-48.1)	16 (43.2, 27.2-59.2)
Biológica	4 (2-7.8)	0	1 (2.6, 0-7.6)	3 (8.1, 0-17)
Aortica	45 (35.3-52.5)	9 (37.5, 18.1-56.9)	20 (51.3, 35.6-67)	16 (43.2, 27.2-59.2)
Metálica#	31(22-40)	7 (29.2,11-47.4)	16 (41.0, 25.6-56.4)	8 (21.6, 8.3-34.9)
Biológica	14 (6.9-20.9)	2 (8.3, 2.7-19.4)	4 (10.3, 1-19.7)	8 (21.6, 8.3-34.9)
Ambos (todas metálicas)	8 (2.7-13.3)	1 (4.2,0-12.2)	5 (12.8, 2.4-23.3)	2 (5.4, 0-12.7)

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años
 # La proporción de válvulas metálicas fue mayor entre las mitrales (91.5%,IC 83.6-98.6) que entre las aórticas (68.9%, IC 55.9-81.9), siendo esta diferencia significativa ($p=0.007$).

Figura 4. Distribución de los episodios en función del tipo de prótesis y del tiempo diagnóstico.



4. Microbiología

Una descripción completa de los hallazgos microbiológicos, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los grupos de tiempo diagnóstico se muestra en la Tabla 13 y en la Figura 5. Además, en el apartado II se comentarán de forma más detallada las características de las endocarditis en función del microorganismo causal.

Hemocultivos y cultivos de muestras quirúrgicas

Se obtuvieron hemocultivos al ingreso en 97 pacientes, siendo positivos 66 (64%, IC_{95%} 54-75) y negativos 31 (36%, IC_{95%} 25-46). Se objetivó una mayor proporción de hemocultivos positivos en el grupo intermedio (75.7%, IC_{95%} 61.9 – 84.5) comparado con el precoz (60.9%, IC_{95%} 41.2-80.6) y el tardío (64.8%, IC_{95%} 49.4-80.2) que no alcanzó significación estadística. No pudimos demostrar asociación entre la antibioterapia previa y la frecuencia de hemocultivos negativos al ingreso.

De los 85 casos con microorganismo causal conocido, éste se identificó en los hemocultivos en 71 casos (83.5%, IC_{95%} 75.5-91.5)(5 de los hemocultivos negativos al ingreso se positivizaron posteriormente), de la válvula protésica en 10 (11.8%, IC_{95%} 4.9-18.7) y de otros cultivos en 4. No existieron diferencias en función del tiempo diagnóstico, pero de los 10 episodios diagnosticados por cultivo de la válvula 8 fueron microorganismos de la piel (5 estafilococos coagulasa negativos, 2 *Corynebacterium spp*, 1 *Propionibacterium spp*), 1 *S. aureus* y 1 polimicrobiana (bacilo gram negativo y estafilococo coagulasa negativo).

Perfil microbiológico

Los microorganismos causales en toda la muestra fueron: estafilococos coagulasa negativos en 28 episodios, *S.aureus* en 17, *S.viridans* 8, *Enterococcus spp.* 7, *Corynebacterium spp.* 5, bacilos gram negativos 5, *Propionibacterium acnés.* 3, hongos 3 y otros streptococos 3.

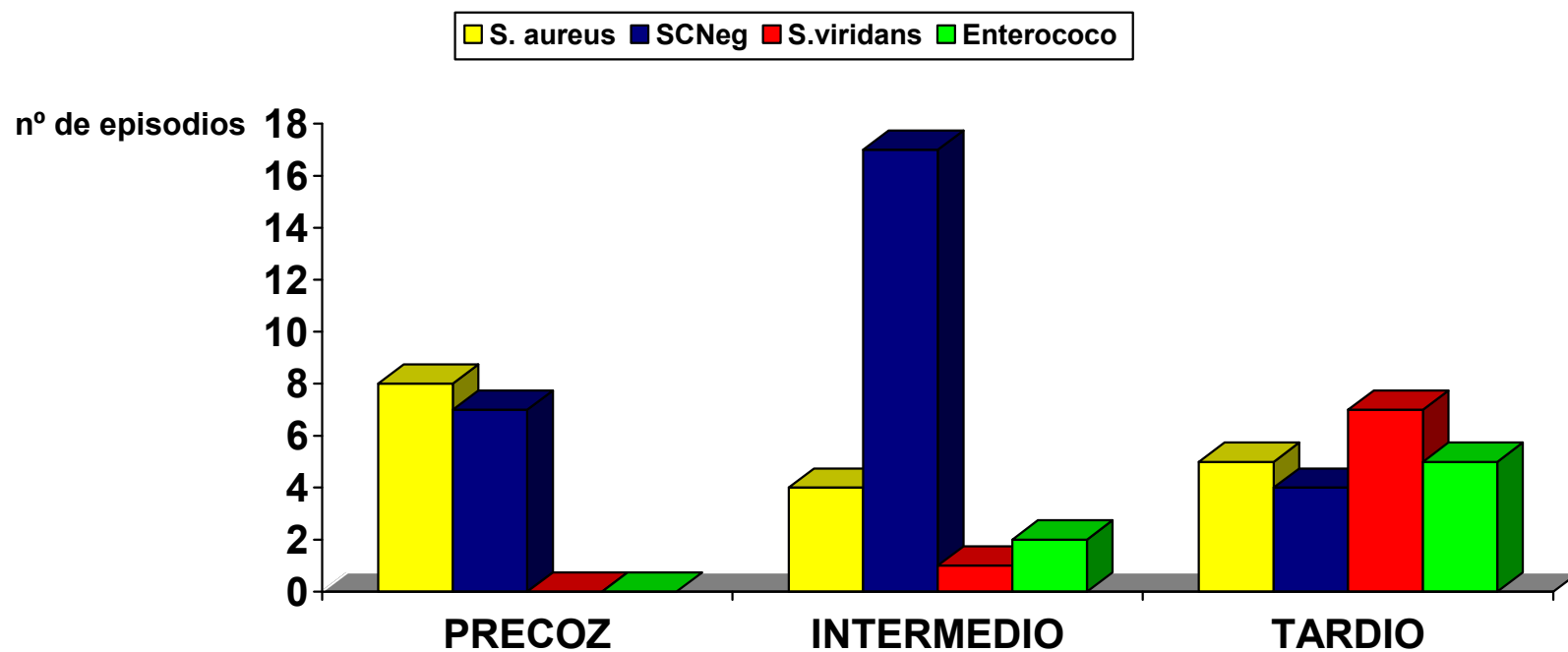
Tabla 13 . Características microbiológicas de los episodios en cada período de tiempo diagnóstico					
Tiempo diagnóstico—no.(%, IC_{95%})	Total	Precoz	Intermedio	Tardío	P*
Caract. Microbiológicas	(N=100)	(N=24)	(N=39)	(N=37)	
Hemocultivos al ingreso	97	23 (95.8)	37 (94.8)	37 (100)	
Positivos	66 (64, 54-75)	14 (60.9, 41.2-80.6)	28 (75.7, 61.9-84.5)	24 (64.8, 49.4-80.2)	
Negativos	31	9 (39.1)	9 (24.3)	13 (35.1)	
Microorganismos					
S. coagulasa negativos	28 (19.2-36.6)	7 (29.2, 11-47.4)	17 (43.6, 28-59.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	0.006
<i>S.aureus</i>	17 (9.7-24.3)	8 (33.3, 14.4-52.2)	4 (10.3, 1-19.7)	5 (13.5, 1.3-24.6)	0.047
<i>S.viridans</i>	8 (2.7-13.3)	0	1 (2.6, 0-7.6)	7 (18.9, 6.2-31.5)	0.008
<i>Enterococcus</i>	7 (2-12)	0	2 (5.1, 0-12)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
<i>Corynebacterium spp.</i>	5 (0-9.2)	0	4 (10.3, 1-19.7)	1 (2.7, 0-6.8)	
Bacilos gram negativos	5 (0-9.2)	2 (8.3, 0-19.4)	0	3 (8.1, 0-17)	
<i>Propionibacterium spp.</i>	3 (0-6.6)	0	1 (2.6, 0-7.6)	2 (5.4, 0-12.7)	
Hongos	3 (0-6.6)	1 (4.2, 0-12.2)	1 (2.6, 0-7.6)	1 (2.7, 0-6.8)	
Otros streptococos	3 (0-6.6)	0	2 (5.1, 0-12)	1 (2.7, 0-6.8)	
Desconocido	15 (8-22)	3 (12.5, 0-25.7)	6 (15.4, 4-26.8)	6 (16.2, 4-28.2)	
Polimicrobiana #	6 (1.4-10.7)	3 (12.5, 0-25.7)	1 (2.6, 0-7.6)	2 (5.4, 0-12.7)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

** Se muestra el valor de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativas.*

Stafilococo coagulasa negativos asociado a Corynebacterium, S. Aureus (2), Bacilo gram negativo (2) y Enterococcus.

Figura 5. Distribución de los principales microorganismos en función del tiempo diagnóstico.



Se encontró endocarditis polimicrobiana en 6 casos, en los que siempre se aisló un estafilococo coagulasa negativo asociado a otro microorganismo: 1 *Corynebacterium*, 2 *S. aureus*, 2 bacilo gram negativo y 1 *Enterococcus spp.* En 15 episodios no se pudo identificar microorganismo causal.

Se recogieron 32 episodios causados por microorganismos virulentos (17 por *S. aureus*, 5 por bacilos gram negativos, 3 hongos, 3 por otros estreptococos y 4 polimicrobianos) y 37 por microorganismos de la piel (28 por estafilococos coagulasa negativos, 5 *Corynebacterium spp.*, 3 *Propionibacterium acnés* y 1 polimicrobiano).

Respecto a la asociación entre el microorganismo causal y el **tipo de válvula infectada**, se encontró que hubo mayor proporción de afectación de válvula metálica entre los 51 episodios causados por estafilococos (incluidos los polimicrobianos) (90.2 %, IC_{95%} 82.8-97.5), entre los 37 causados por microorganismos de la piel (91.9%, IC_{95%} 83.1-100) y entre los 28 estafilococos coagulasa negativos (92.9%, IC_{95%} 78.1-100), al compararlos con los demás microorganismos (73.9%, IC_{95%} 61.1-86.7), aunque estas asociaciones no fueron significativas en el análisis multivariado. Por el contrario, de las 7 endocarditis por *S. viridans*, 4 (57%, IC_{95%} 20-94) fueron sobre v. biológica, siendo la infección por *S. viridans* el único factor relacionado con endocarditis sobre prótesis biológicas en el análisis multivariado (OR 6.5, IC_{95%} 1.3-33.3).

En cuanto a la **localización de la infección**, las endocarditis por microorganismos de la piel se produjeron sobre válvula aórtica metálica en el 54.1% (IC_{95%} 37.9-70.3) de los casos frente al 26.1% (IC_{95%} 13.3-38.9) del resto de microorganismos (p=0.018), incluyendo los casos de afectación mitro-aortica. Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariado, siendo OR 3.6 (IC_{95%} 1.2-10.9). En el resto de casos no se encontró asociación estadística.

Tiempo diagnóstico

En la Figura 6 se puede ver el tiempo de diagnóstico de todos los episodios en función del microorganismo causal, y en la Figura 7 los dos primeros años de forma más pormenorizada. Se puede destacar que en los 2 primeros meses se dió la mayor proporción de episodios por microorganismos virulentos y de la piel (todos ellos estafilococos coagulasa negativos). Además, mientras en los meses siguientes la frecuencia de infección por microorganismos virulentos cayó drásticamente, los microorganismos de la piel mantuvieron una incidencia similar desde los 6 meses hasta aproximadamente los dos años, siendo muy poco frecuentes después.

Por otro lado, en los primeros dos años es escaso el número de endocarditis por *S. viridans* y enterococos.

La Figura 8 muestra una gráfica realizada con el test de Kaplan-Meier (considerando “evento” el momento del diagnóstico) en la que se puede ver que los episodios causados por microorganismos virulentos aparecen en períodos más precoces que los causados por microorganismos de la piel ($p=0.049$).

Figura 8. Comparación entre el tiempo de diagnóstico de las endocarditis casuadas por microorganismos virulentos y de la piel a lo largo de los primeros dos años (en semanas) desde la sustitución valvular. ($p=0.049$)

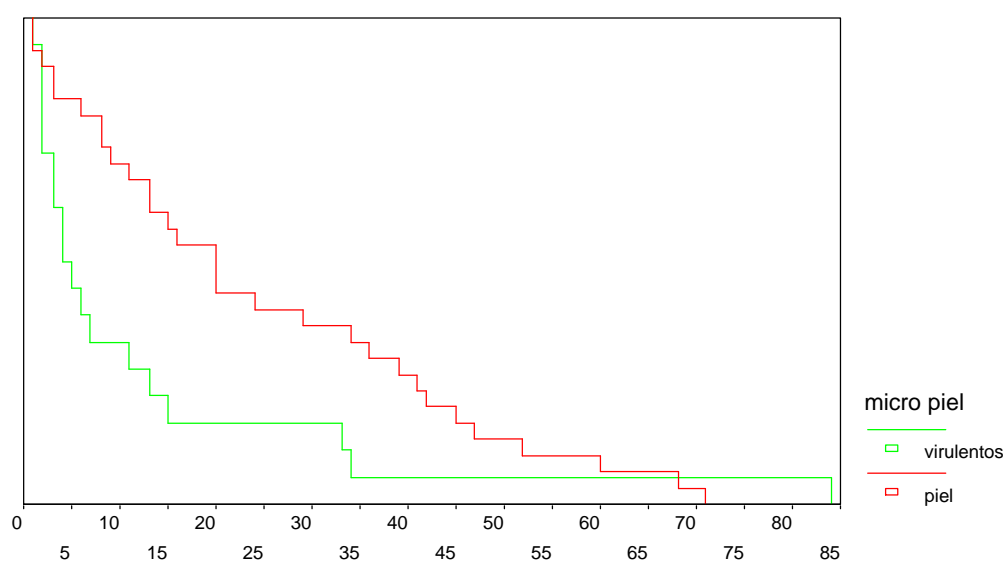
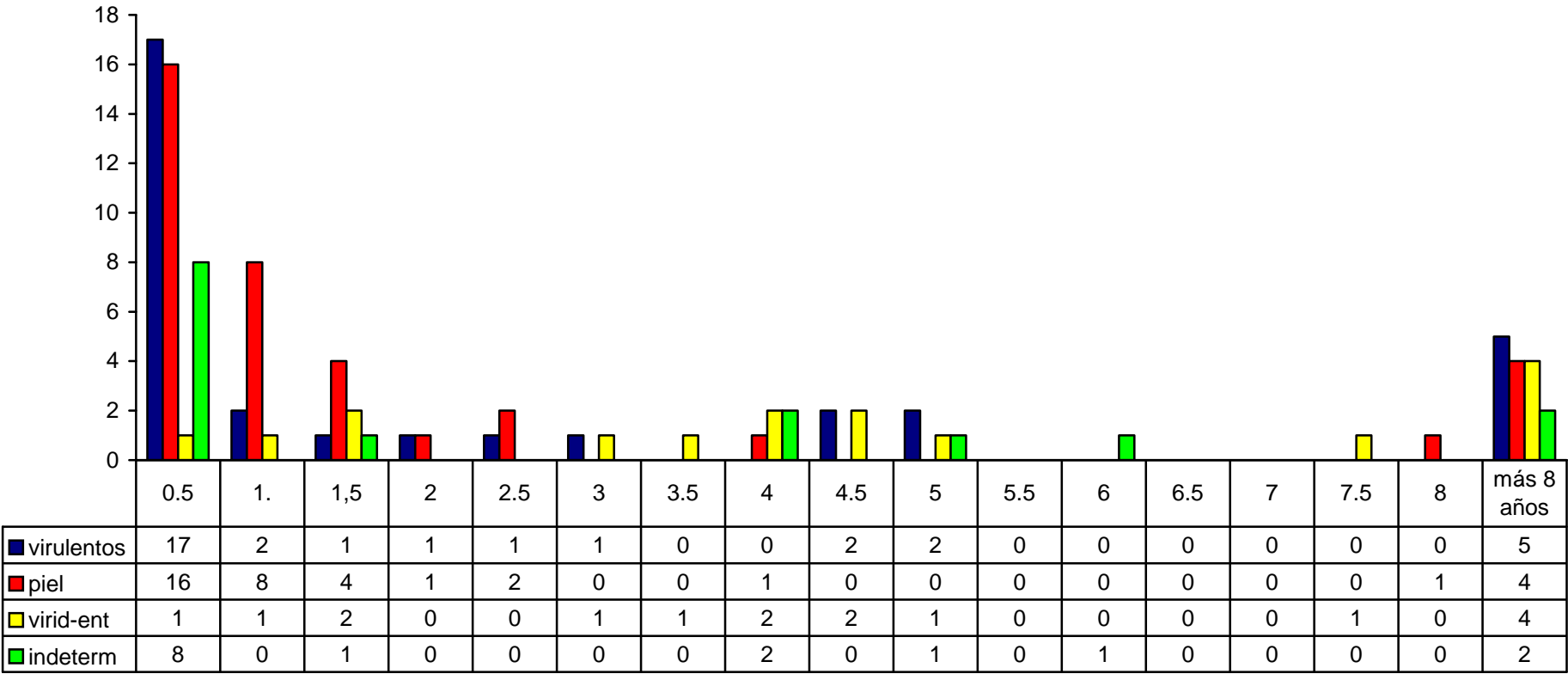
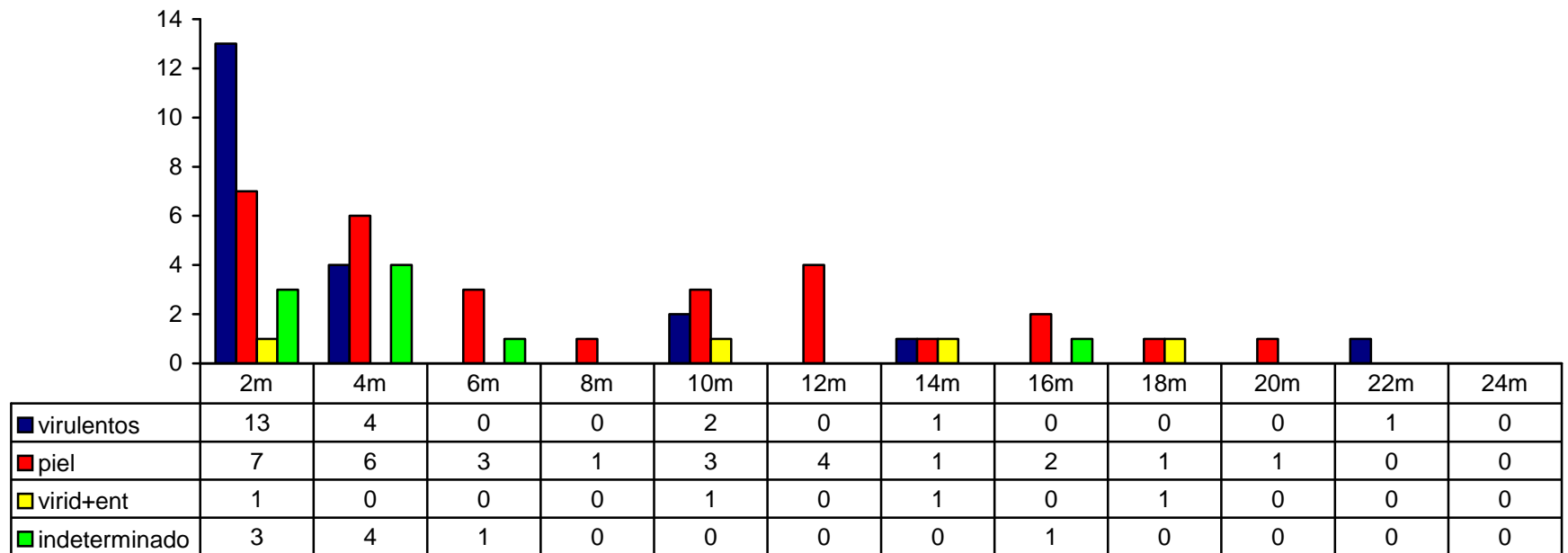


Figura 6. Distribución de todos los episodios y su microorganismo causal en función del tiempo (en años) trascurrido desde la cirugía de sustitución valvular hasta el diagnóstico de la endocarditis .



Los episodios diagnosticados entre los 18 y 26 meses fueron causados por: *Corynebacterium spp* (20m), *S. aureus* (21m), polimicrobiano (*Corynebacterium spp* y estafilococo coagulasa negativo)(25m) y estafilococo coagulasa negativo (26m).

Figura 7. Distribución de los episodios y su microorganismo causal diagnosticados en los primeros dos años tras la sustitución valvular, en función del tiempo (en meses) transcurrido desde la cirugía hasta el diagnóstico.



Se analizó el perfil microbiológico en cada grupo de tiempo diagnóstico, precoz, intermedio y tardío.

En el período **precoz**, *S. aureus* (8 episodios, 33.3%, IC_{95%} 14.4-52.2) y estafilococos coagulasa negativos (7 episodios, 29.2%, IC_{95%} 11.0-47.4) fueron los microorganismos más frecuentes. 13 episodios (54.2%, IC_{95%} 34.3-74.1) fueron causados por microorganismos virulentos. En este período no hubo ningún caso producido por estreptococos, enterococos ni otros microorganismos de la piel excepto estafilococos coagulasa negativos. En el análisis multivariado la endocarditis precoz se asoció a infección por estafilococos (OR 3.5, IC_{95%} 1.1-10.4) pero no a microorganismos virulentos.

Existió una mayor proporción de infección polimicrobiana en la endocarditis precoz (12.5% vs 2.6% intermedia y 5.4% tardía), pero el número de casos es insuficiente para demostrar significación estadística.

Los estafilococos coagulasa negativos fueron los microorganismos más frecuentes de forma significativa en el período **intermedio** (17 episodios, 43.6% IC_{95%} 28.0-59.1). En conjunto, los microorganismos de la piel supusieron el 64.1% (IC_{95%} 49.0-81.0) de este período, y de los 21 casos sobre válvula aórtica metálica (5 de ellos con afectación también mitral), los microorganismos de la piel causaron el 71.4% (IC_{95%} 52.0-90.0). *Corynebacterium spp.* y *S. aureus* con 4 episodios (10.3%, IC_{95%} 1-19.7%) cada uno fueron los siguientes microorganismos más frecuentes de nuestra muestra en este grupo. En el análisis multivariado, se encontró asociación entre los microorganismos de la piel y la endocarditis intermedia (OR 4.7, IC_{95%} 1.9-11.4).

Finalmente, aunque en nuestra muestra *S. viridans* fue el microorganismo más frecuente en el período **tardío** (7 episodios, 18.9% IC_{95%} 6.2-31.5) no pudimos extrapolar este predominio a la población, ya que la flora fue más heterogénea. Igualmente encontramos que 7 de los 8 episodios causados por *S. viridans* ocurrieron en este período (87.5%, IC_{95%} 64.3-100),

proporción significativamente superior a los otros períodos ($p=0.008$), pero ya hemos citado que en el análisis multivariado el único factor relacionado con endocarditis por *S. viridans* fue la infección sobre prótesis biológicas (OR 6.5, IC_{95%} 1.3-33.3).

5. Clínica

Retraso diagnóstico

Se muestra en la Tabla 14 y en la Figura 9 una descripción de los episodios en función del retraso diagnóstico y el tiempo diagnóstico.

El 51% (IC_{95%} 41.2-60.8) de los episodios se diagnosticaron en un período inferior a los 15 días, 19% (IC_{95%} 11.3-26.6) entre 15 días y 1 mes, 18% (IC_{95%} 10.5-25.5) entre un mes y tres meses, y 12% (IC_{95%} 5.6-18.4) tardaron más de 3 meses.

En el grupo **precoz** el 70.8% (IC_{95%} 52.6-89.0) se diagnosticó en menos de 15 días frente al 38.5% (IC_{95%} 23.2-53.7) del grupo intermedio y el 51.4% (IC_{95%} 35.3-67.5) del tardío ($p=0.001$ en el análisis univariado).

En el grupo **intermedio** se encontró que cuando la mitral era la única válvula afectada sólo en el 14.3 % de los episodios se diagnosticó la endocarditis en los primeros 15 días desde el inicio de los síntomas, frente al 50% de las aórticas, aunque esta diferencia no fue significativa.

En el grupo **tardío** 9 de los 19 episodios (47.4%, IC_{95%} 25-69.8) con retraso diagnóstico menor de 15 días fueron causados por microorganismos virulentos ($p=0.016$ comparado con los otros grupos de microorganismos).

En el análisis multivariado sólo se asociaron a diagnóstico en menos de 15 días de forma independiente las variables endocarditis precoz (OR 3.6, IC_{95%} 1.2-11.1) y endocarditis por *S. aureus* (OR 4.2, IC_{95%} 1.1-16.5), mientras que las variables relacionada con el retraso diagnóstico fueron la endocarditis intermedia (OR 2.7, IC_{95%} 1.1-7.2) y la presentación clínica

como síndrome constitucional, si bien la definición de esta última variable implica que la duración de los síntomas es mayor de 1 mes.

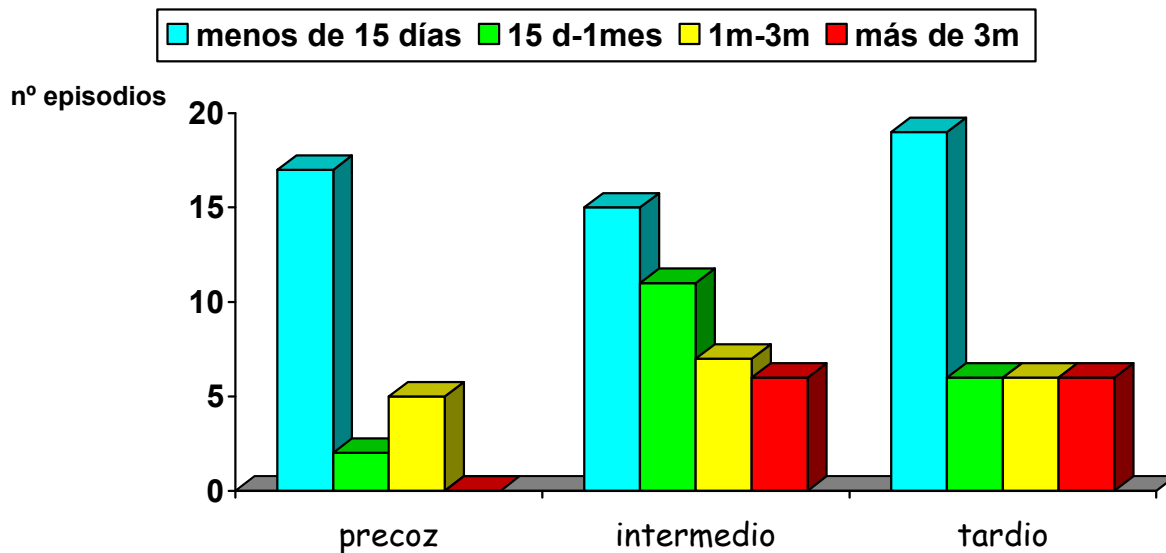
Tabla 14. Retraso en el diagnóstico de los episodios en cada período de tiempo diagnóstico

<div> <div>Tiempo diagnóstico—no.</div> <div>(%, IC_{95%})</div> </div> <div>Retraso en el dx</div>	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	p *
Menos de 15 días	51 (41.2-60.8)	17 (70.8, 52.6-89.0)	15 (38.5, 23.2-53.7)	19 (51.4, 35.3-67.5)	0.001
Más de 15 días	49 (39.2-58.8)	7 (29.2, 11-47.4)	24 (61.5, 46.3-76.7)	18 (48.6, 32.5-64.7)	
15 días-1 mes	19 (11.3-26.6)	2 (8.3, 0-19.4)	11 (28.2, 14.1-42.3)	6 (16.2, 4.0-28.2)	
1 mes - 3 meses	18 (10.5-25.5)	5 (20.8, 4.2-37)	7 (17.9, 5.9-29.9)	6 (16.2, 4.0-28.2)	
Más de 3 meses	12 (5.6-18.4)	-	6 (15.4, 4-26.8)	6 (16.2, 4.0-28.2)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

**Se muestra el valor de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

Figura 9. Retraso en el diagnóstico de los episodios en cada período de tiempo diagnóstico



Forma de presentación

Una descripción completa de las formas de presentación clínica, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los grupos de tiempo diagnóstico se muestra en la Tabla 15 y en la Figura 10.

La forma de presentación clínica de la endocarditis protésica fue muy variable. La fiebre con malestar general fue la más frecuente (81 casos, IC_{95%} 73.4-88.6) aunque se asoció a otros síndromes clínicos en la mayoría de los episodios: presentación cardíaca 29 (IC_{95%} 20.1-37.9) síndrome constitucional 23 (IC_{95%} 14.6-31.2), reumatológica 10 (IC_{95%} 4-16), cutánea 8 (IC_{95%} 2.7-13.3), neurológica 8 (IC_{95%} 2.7-13.3), pulmonar 4 (IC_{95%} 2-7.8) y renal 4 (IC_{95%} 2-7.8).

32 episodios (IC_{95%} 22.9-41.1), tuvieron una **única forma de presentación**: 19 fiebre, 6 presentación cardíaca, 4 presentación neurológica, 2 síndrome constitucional y 1 presentación abdominal.

Se presentaron **sin fiebre** 19 episodios (IC_{95%} 12.4-26.6): con presentación cardíaca sin fiebre hubo 12 (IC_{95%} 5.6-18.4), 6 de los cuales tenían otros síntomas asociados: síndrome constitucional en 3, presentación neurológica en 2 y renal 1. Como síndrome constitucional sin fiebre se presentaron 5 casos (IC_{95%} 0.8-9.3), 2 sin otra clínica asociada; con clínica neurológica sin fiebre 6 (IC_{95%} 1.4-10.7) (4 como única manifestación) y 1 con presentación abdominal aislada sin fiebre (un paciente con dolor abdominal por un embolismo esplénico).

Por otro lado, hubo diferencias entre las formas de presentación entre los diferentes grupos de tiempo diagnóstico.

En el grupo **precoz** debutaron **con fiebre** 22 episodios (91.7%, IC_{95%} 80.7-100), mientras que este porcentaje descendió al 81.1% (IC_{95%} 68.5-93.7) en el grupo tardío y al

74.4% (IC_{95%} 60.7-88.1) en el intermedio, aunque esta diferencia no fue significativa (p=0.092).

La combinación de **fiebre con clínica cardíaca** fue la forma de presentación más frecuente de la endocarditis precoz (45.8%, IC_{95%} 25.8-65.7), en una proporción superior a la endocarditis intermedia (23.1%, IC_{95%} 9.9-36.3) y tardía (24.3%, IC_{95%} 16.5-32.1)(p=0.041 en el análisis univariado entre los tres grupos). Sin embargo, se encontró que 10 de los 11 episodios que se presentaron con fiebre y clínica cardíaca en el período precoz eran estafilococos (91%, IC_{95%} 74.1-100), todos ellos tenían disnea clase 3-4; proporción similar al grupo intermedio (8 de los 9 casos, 88.9%, IC_{95%} 68.6-100). Así, en el análisis multivariado sólo encontramos asociación entre la presentación fiebre y cardíaca con infección por estafilococos (OR 3.1, IC_{95%} 1.2- 8.0).

La segunda forma de presentación más frecuente en la endocarditis precoz fue la **fiebre aislada** (20.8%, IC_{95%} 4.2-37), en una proporción similar al período intermedio (17.9%, IC_{95%} 5.9-29.9) y tardío (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5).

Los dos episodios de endocarditis precoz sobre v. biológica se presentaron como “fiebre y clínica neurológica” y “clínica cardíaca sin fiebre”, ambos con hemocultivos negativos.

En los grupos **intermedio** y **tardío** la forma de presentación más frecuente fue **fiebre y síndrome constitucional**. Debutaron con esta clínica el 25.6% (IC_{95%} 11.9-49.3) de las endocarditis intermedias y el 27.0% (IC_{95%} 12.7-41.3) de las tardías. Sólo el 12.5% (IC_{95%} 0-25.7) de las endocarditis precoces tuvieron esta forma de presentación (p=0.049 en el análisis univariado con los otros grupos), aunque debe valorarse que para definir síndrome constitucional se exige que la duración de los síntomas sea de al menos 1 mes.

Además, en el grupo intermedio, de los 12 casos con presentación como síndrome constitucional, 8 (66.7%, IC_{95%} 40.1-93.3) eran microorganismos de la piel y sólo 1 virulento (8.3%, IC_{95%} 0-15.6) (p=0.027), mientras en la endocarditis tardía se encontró que de los 12 episodios con síndrome constitucional, 6 (50%, IC_{95%} 22-78) estaban en posición aórtica y 11 (91.7%, IC_{95%} 76.1-100) eran prótesis metálicas. Sin embargo, en el análisis multivariado no se demostró que ninguna de estas variables se asociara de forma significativa con la presentación como síndrome constitucional.

No hubo ningún caso de **presentación cutánea** en la endocarditis precoz, un 7.7% (IC_{95%} 0-16.0) en la intermedia y un 13.5% (IC_{95%} 1.3-24.6) en la tardía (p=0.095). Un patrón similar siguió la presentación combinada de **fiebre con clínica neurológica**, que ocurrió en un 4.2% (IC_{95%} 0-12.2) del grupo precoz, 7.7% (IC_{95%} 0-16) del intermedio y 10.8% (IC_{95%} 0.8-20.8) del tardío (p NS).

Las formas de presentación **sin fiebre** se agruparon en los grupos intermedio y tardío. Tuvieron presentación cardíaca el 15.7% (IC_{95%} 4-26.8) y 13.5% (IC_{95%} 1.3-24.6); y neurológica el 5.1% (IC_{95%} 0-12) y 8.1% (IC_{95%} 0-17) respectivamente (p NS). Sólo 4 de las aórticas metálicas del período intermedio tuvieron presentación cardíaca (23.8%, IC_{95%} 3.8-44.6) (p NS).

Se realizó un análisis multivariado para encontrar asociaciones entre las diferentes variables epidemiológicas, microbiológicas y ecocardiográficas y la forma de presentación clínica. Respecto a la clínica neurológica, la endocarditis tardía por *S. aureus* se presentó con mayor frecuencia con síntomas o signos neurológicos (OR 3.9, IC_{95%} 1.0-15.2), mientras la presentación combinada “fiebre y neurológica” se asoció con la endocarditis por *S. aureus* en el análisis multivariado de toda la muestra (OR 19.9, 2.9-135.5).

La infección por *S. aureus* fue la única variable asociada a “fiebre y cutánea” (OR 6.1, IC_{95%} 1.4-27.8).

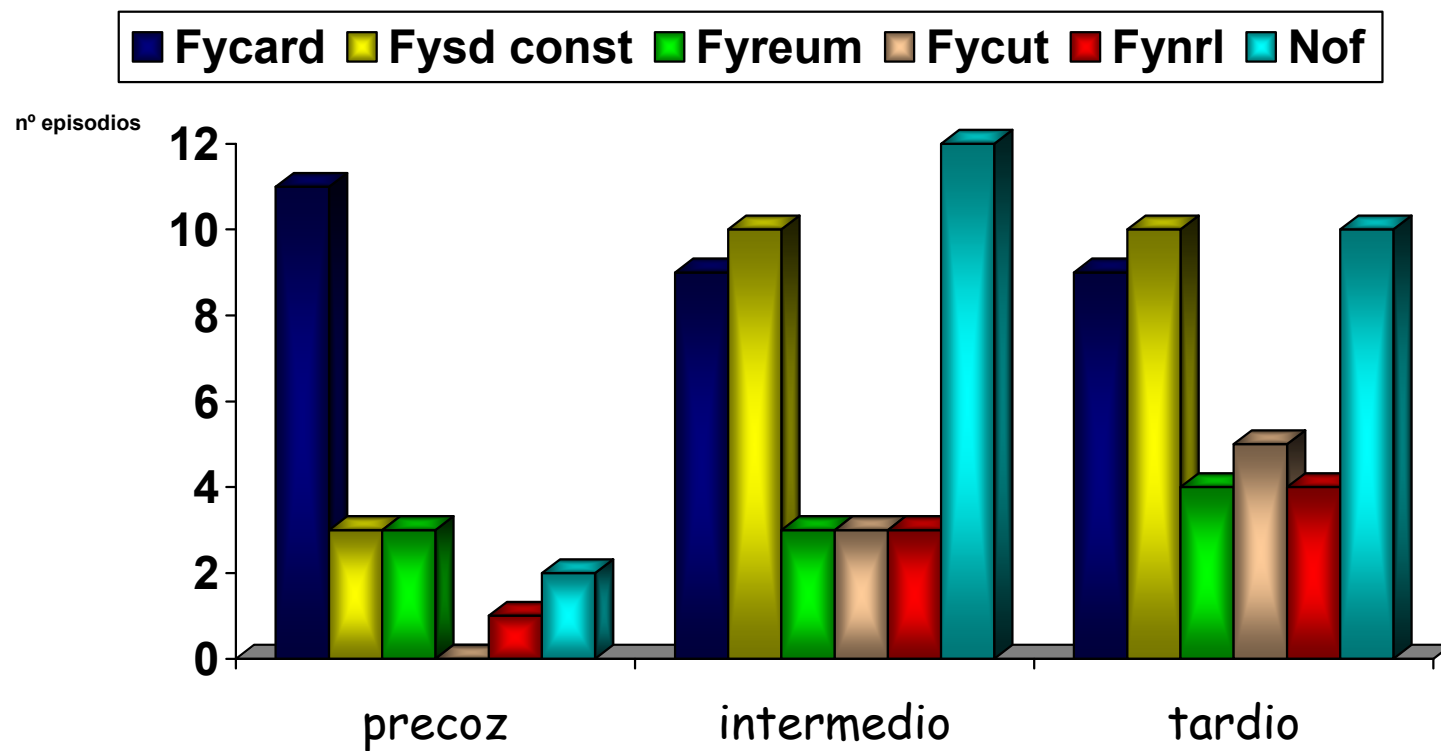
Tabla 15. Presentación clínica de los episodios en cada período de tiempo diagnóstico					
<div> <div>Tiempo diagnóstico</div> <div>—no.(%, IC_{95%})</div> </div> <div>Forma de presentación</div>	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	P*
Fiebre y malestar general	81 (73.4-88.6)	22 (91.7, 80.7-100)	29 (74.4,60.7-88.1)	30 (81.1, 68.5-93.7)	0.092
Sólo fiebre	19 (12.4-26.6)	5 (20.8, 4.2-37)	7 (17.9, 5.9-29.9)	7 (18.9, 6.2-31.5)	0.041
Fiebre y cardíaca	29 (20.1-37.9)	11 (45.8,25.8-65.7)	9 (23.1, 9.9-36.3)	9 (24.3, 16.5-32.1)	
Sólo fiebre y cardíaca	18 (10.5-25.5)	8 (33.3, 14.4-52.2)	6 (15.4, 4-26.8)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Fiebre y síndrome const.	23 (14.6-31.2)	3 (12.5, 0-25.7)	10 (25.6,11.9-49.3)	10 (27.0, 12.7-41.3)	0.049
Sólo fiebre y sd. const.	14 (6.9-20.9)	2 (8.3, 0-19.4)	5 (12.8, 2.4-23.3)	7 (18.9, 6.2-31.5)	
Fiebre y reumatológica	10 (4-16)	3 (12.5, 0-25.7)	3 (7.7, 0-16.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Sólo fiebre y reumatológica	7 (2.5-12.5)	3 (12.5, 0-25.7)	2 (5.1, 0-12)	2 (5.4, 0-12.7)	0.095
Fiebre y cutánea	8 (2.7-13.3)	0	3 (7.7, 0-16.0)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
Sólo fiebre y cutánea	1 (0-2.1)	0	0	1 (2.7, 0-6.8)	
Fiebre y neurológica	8 (2.7-13.3)	1 (4.2, 0-12.2)	3 (7.7, 0-16.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	0
Sólo fiebre y neurológica	2 (0-4.7)		2 (5.1, 0-12)	0	
Fiebre y pulmonar	4 (2-7.8)	1 (4.2, 0-12.2)	1 (2.6, 0-7.6)	2 (5.4, 0-12.7)	
Sólo fiebre y pulmonar	1 (0-2.1)	0	0	1 (2.7, 0-6.8)	0
Fiebre y renal	4 (2-7.8)	1 (4.2, 0-12.2)	1 (2.6, 0-7.6)	2 (5.4, 0-12.7)	
Sólo fiebre y renal	1 (0-2.1)	1 (4.2, 0-12.2)	0	0	
Cardíaca sin fiebre	12 (5.6-18.4)	1 (4.2, 0-12.2)	6 (15.7, 4-26.8)	5 (13.5, 1.3-24.6)	0
Sólo cardíaca	6 (1.4-10.7)	1 (4.2, 0-12.2)	3 (7.7, 0-16.0)	2 (5.4, 0-12.7)	
Cardíaca y otras (sin fiebre)	6 (1.4-10.7)	0	3 (7.7, 0-16.0)	3 (8.1, 0-17)	
Cardíaca y síndrome const.	3 (0-6.6)	0	2 (5.1, 0-12)	1 (2.7, 0-6.8)	0
Cardíaca y neurológica	2 (0-4.7)	0	0	2 (5.4, 0-12.7)	
Cardíaca y renal	1 (0-2.1)	0	1 (2.6)	0	
Sd. constitucional sin fiebre	5 (0.8-9.3)	0	3 (7.7, 0-7.6)	2 (5.4, 0-12.7)	0
Sólo síndrome constitucional	2 (0-4.7)	0	1 (2.6, 0-7.6)	1 (2.7, 0-6.8)	
Neurológica sin fiebre	6 (1.4-10.7)	1 (4.2, 0-12.2)	2 (5.1, 0-12)	3 (8.1, 0-17)	
Sólo neurológica	4 (2-7.8)	1 (4.2, 0-12.2)	2 (5.1, 0-12)	1 (2.7, 0-6.8)	0
Sólo abdominal	1 (0-2.1)	0	1 (2.6, 0-7.6)	0	

Los pacientes pudieron tener más de una forma de presentación

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

** Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

Figura 10. Distribución de las formas de presentación en los períodos de tiempo diagnóstico



Manifestaciones clínicas hasta el ingreso

Una descripción completa de las manifestaciones clínicas previas al ingreso, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los grupos de tiempo diagnóstico se muestra en la Tabla 16 y la Figura 11.

Hasta el día del ingreso habían tenido fiebre 85 pacientes y tiritona franca 42.

Se apreció nuevo soplo en 51, tos en 25 e insuficiencia cardiaca en 49 pacientes, de los cuales fue grado IV en 19. Se objetivó bloqueo auriculo-ventricular en 14 episodios, 5 de ellos de 2º o 3er grado.

Respecto a la clínica reumatológica tuvieron mialgias 19, artralgias 15, lumbalgia 8 y artritis 3.

Con manifestaciones cutáneas hubo 15 casos, 9 de ellos eran hemorragias cutáneas.

Como clínica neurológica se describió cefalea en 6, síndrome confusional en 4 y accidente cerebrovascular en 9.

Otros hallazgos fueron esplenomegalia en 12, dolor abdominal en 8, hematuria macroscópica en 8 e insuficiencia renal en 12.

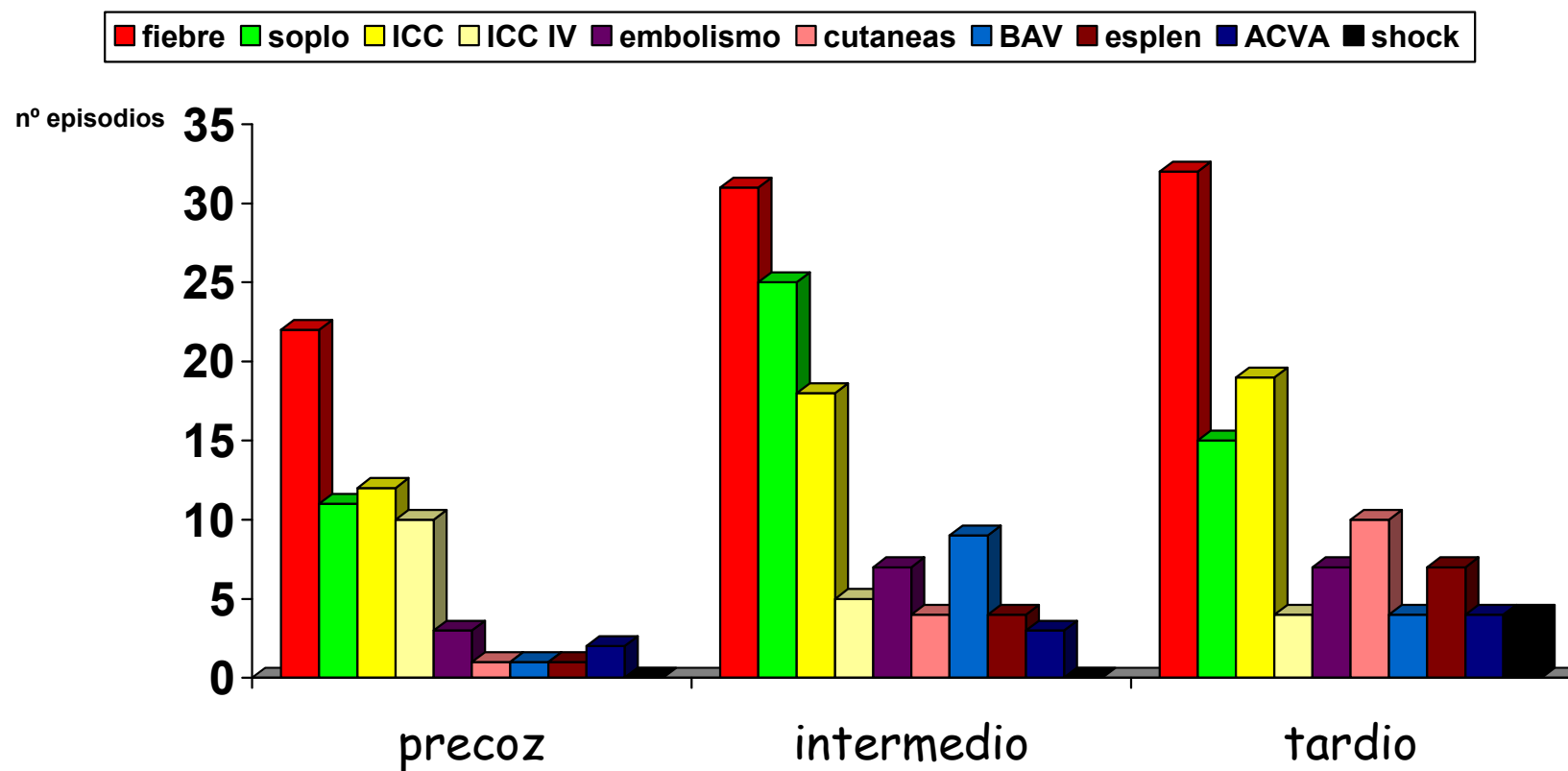
17 episodios habían tenido embolismos sépticos en el momento del ingreso.

Al ingreso sólo 5 episodios tenían shock séptico, pero otros 10 pacientes lo presentaron antes de la cirugía o del exitus.

Tabla 16. Manifestaciones clínicas al ingreso en cada período de tiempo diagnóstico						
Manifestaciones clínicas	Tiempo dx—no. (%, IC _{95%})	Total N=100	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	p *
Fiebre		85 (78.1-91.9)	22(91.7, 80.7-100)	31 (79.5, 66.8-92.1)	32 (86.5, 75.4-97.6)	
Nuevo soplo		51 (41.2-60.8)	11(45.8, 25.8-65.7)	25 (64.1, 49-79.2)	15 (40.5, 24.7-56.3)	
Disnea		49 (59.8-58.8)	12 (50, 30-70)	18 (46.2, 30.6-61.8)	19 (51.4, 35.3-67.5)	
I		53 (43.2-62.8)	12 (50, 30-70)	22 (56.4, 40.9-71.9)	19 (51.4, 35.3-67.5)	
II		11 (4.9-17.1)	1 (4.2, 0-12.2)	5 (12.8, 2.4-23.3)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
III		16 (9-23)	1 (4.2, 0-12.2)	7 (17.9, 5.9-29.9)	8 (21.6, 8.3-34.9)	
IV		19 (11.3-26.6)	10(41.7, 21.9-61.4)	5 (12.8, 2.4-23.3)	4 (10.8, 0.8-20.8)	0.044
Tiritona franca		42 (32.2-49.5)	12 (50, 30-70)	17 (43.6, 28-59.1)	15 (40.5, 24.7-56.3)	
Tos		25 (16.5-33.5)	3 (12.5, 0-25.7)	10 (25.6, 11.9-39.3)	12 (32.4, 17.4-47.4)	
Mialgia		19 (11.3-26.6)	1 (4.2, 0-12.2)	7 (17.9, 5.9-29.9)	11 (29.7, 15-44)	0.044
Embolismo sist.		17 (9.7-24.3)	3 (12.5, 0-25.7)	7 (17.9, 5.9-29.9)	7 (18.9, 6.2-31.5)	
Lesiones cutáneas		15 (8-22)	1 (4.2, 0-12.2)	4 (10.3, 1-19.7)	10 (27.0, 12.7-41.3)	0.029
Hemorrágicas		9 (3.6-15.1)	0	3 (7.7, 0-16.0)	6 (16.2, 4-28.2)	
Janeway		4 (2-7.8)	0	0	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Nodulares		3 (0-6.6)	0	0	3 (8.1, 0-17)	
Necroticas		2 (0-4.7)	0	1 (2.6, 0-7.6)	1 (2.7, 0-6.8)	
Artralgia		15 (8-22)	1 (4.2, 0-12.2)	4 (10.3, 1-19.7)	10 (27.0, 12.7-41.3)	0.038
Bloqueo AV		14 (6.9-20.9)	1 (4.2, 0-12.2)	9 (23.1, 9.9-36.6)	4 (10.8, 0.8-20.8)	0.051
Primer grado		9 (3.6-15.1)	0	5 (12.8, 2.4-12.8)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
2°-3°		5 (0.8-9.3)	1 (4.2, 0-12.2)	4 (10.3, 1-19.7)	0	
Esplenomegalia		12 (5.6-18.4)	1 (4.2, 0-12.2)	4 (10.3, 1-19.7)	7 (18.9, 6.2-31.5)	
Ins. Renal		12 (5.6-18.4)	1 (4.2, 0-12.2)	6 (15.4, 4-26.8)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
ACVA		9 (3.6-15.1)	2 (8.3, 0-19.4)	3 (7.7, 0-16.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Lumbalgia		8 (2.7-13.3)	1 (4.2, 0-12.2)	3 (7.7, 0-16.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Hematuria		8 (2.7-13.3)	0	3 (7.7, 0-16.0)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
Dolor abd.		8 (2.7-13.3)	1 (4.2, 0-12.2)	3 (7.7, 0-16.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Cefalea		6 (1.4-10.7)	0	0	6 (16.2, 4-28.2)	0.044
Shock séptico		5 (0.8-9.3)	0	0	5 (13.5, 1.3-24.6)	0.028
Shock tras ingreso		15 (8-22)	5(20.8, 4.2-37.0)	4 (10.3, 1-19.7)	6 (16.2, 4-28.2)	
Sd confusional		4 (2-7.8)	0	0	4 (10.8, 0.8-20.8)	0.029
Artritis		3 (0-6.6)	2 (8.3, 0-19.4)	0	1 (2.7, 0-6.8)	
Microhematuria		43 (33.3-50.5)	4(16.6, 1.8-31.4)	19 (48.7, 33.1-64.4)	20 (54.1, 44.9-63.3)	0.020
Piuria		25 (16.5-33.5)	2 (8.3, 0-19.4)	15 (38.5, 23.2-53.7)	8 (21.6, 8.3-34.9)	
Proteinuria		22 (13.9-30.1)	3 (12.5, 0-25.7)	6 (15.4, 4-26.8)	13 (33.3, 17.4-47.4)	
Bacteriuria		12 (5.6-18.4)	3 (12.5, 0-25.7)	6 (15.4, 4-26.8)	3 (8.1, 0-17)	

*Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años * Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

Figura 11. Manifestaciones clínicas más significativas al ingreso en cada período de tiempo diagnóstico.



Hubo diferencias en algunas de las características clínicas en relación con el tiempo diagnóstico.

Entre las **manifestaciones cardíacas** destaca la alta proporción de casos con insuficiencia cardíaca grado IV en el grupo precoz (41.7%, IC_{95%} 21.9-61.4) frente al 12.8% (IC_{95%} 2.4-23.3) de los intermedios y 10.8% (IC_{95%} 0.8-20.8) del tardío (p=0.044 para el análisis univariado). Sin embargo, en el análisis multivariado sólo la presencia de dehiscencia se asoció de forma independiente a la insuficiencia cardíaca grado III-IV (OR 4.1, IC_{95%} 1.5-11.4).

Respecto a la detección de soplo al ingreso, sólo se encontró en el 14.3% (IC_{95%} 0-40.3) de las endocarditis precoces sobre prótesis aórticas metálicas, proporción inferior a la localización mitral (71.4%, IC_{95%} 47.8-95)(p=0.047). De nuevo, sólo la dehiscencia se asoció de forma independiente a la presencia de nuevo soplo (OR 9.0, IC_{95%} 3.2-25.6).

El bloqueo AV fue más frecuente en el grupo intermedio donde se recogieron 9 casos (23.1%, IC_{95%} 9.9-36.3) de los cuales 8 tenían afectación de la válvula aórtica metálica y todos ellos tenían infección perivalvular. Los 4 pacientes con bloqueo de 2º-3er grado en este período eran estafilococos (1 *S. aureus*, 3 coagulasa negativos). Además, 24 de los 27 pacientes con infección perivalvular diagnosticados en este período tenían nuevo soplo en la exploración (85.7%, IC_{95%} 72.5-99). En el análisis multivariado encontramos que fueron factores predictores de alteraciones en la conducción la prótesis aórtica metálica (OR 3.7, IC_{95%} 1.0-13.5)(p=0.051) y la presencia de extensión perivalvular de la infección (OR 4.5, IC_{95%} 0.9-22.6)(p=0.070), pero no el período intermedio.

Respecto a las **manifestaciones reumatológicas**, las mialgias y las artralgias fueron más frecuentes en el grupo tardío (29.7 y 27.0%) que en el intermedio y el precoz (p=0.029 y 0.028 respectivamente en el análisis univariado).

Las **lesiones cutáneas** fueron más frecuentes en el grupo tardío (27.0%) que en el intermedio (10.3%) y el precoz (4.2%)($p=0.029$).

De la **clínica neurológica** se encontró que la cefalea (16.2%) y el síndrome confusional (10.8%) sólo aparecieron en la endocarditis tardía ($p=0.004$ y 0.029 respectivamente en el análisis univariado). Además, los microorganismos virulentos englobaron 5 de los 6 casos (83.3%) con cefalea ($p=0.002$) y todos los casos de delirio y síndrome confusional ($p=0.001$) en este período. Por otro lado, el tamaño de la vegetación mayor de 10mm (OR 3.8, IC_{95%} 1.3-10.9) y la endocarditis tardía (OR 2.8, IC_{95%} 1.0-8.0) fueron factores independientes relacionados con aparición de ictus en algún momento de la evolución clínica (es decir, desde el inicio de los síntomas hasta el alta hospitalaria).

Igualmente, sólo en el período tardío hubo pacientes que ingresaron en **shock séptico** (13.5%)($p=0.028$). Los microorganismos virulentos causaron 4 de estos 5 casos (80%) de shock séptico antes del ingreso ($p=0.007$) y todos los casos de insuficiencia renal previa al ingreso ($p=0.001$) en el período tardío. Sin embargo, al incluir los pacientes que entraron en shock séptico después del ingreso encontramos una relación con la infección por *S. aureus* en el multivariado (OR 6.5, IC_{95%} 1.9-21.7, $p=0.002$).

No hubo diferencias en la **tasa de embolismos** en función del tiempo diagnóstico. Destaca que de los 7 embolismos antes del ingreso de las endocarditis intermedias, 6 fueron sobre aórticas metálicas (85.7%, IC_{95%} 59.7-100).

En el período intermedio los 2 episodios causados por enterococos tuvieron esplenomegalia, frente a ningún virulento y 2 (10%) de la piel ($p=0.008$ en el univariado).

6. Ecocardiografía

Los hallazgos ecocardiográficos y sus intervalos de confianza se resumen en la Tabla 17.

Hallazgo y tamaño de vegetaciones

Se visualizaron vegetaciones en 73 episodios, en 29 casos tenían menos de 10mm de diámetro máximo, en 26 tenían entre 10 y 19mm, y en 14 eran de más de 20mm.

El **tiempo de diagnóstico** no influyó en la presencia y tamaño de las vegetaciones, no existiendo diferencias entre los períodos precoz, intermedio y tardío para estas variables (Figura 12).

La presencia de vegetaciones y el tamaño de las misma se asoció a algunos **parámetros clínicos**, como ya hemos avanzado.

Respecto a la **clínica cardíaca**, de los 65 pacientes sin insuficiencia cardíaca o con insuficiencia cardíaca leve (grado I-II), 53 tenían vegetaciones en el ecocardiograma (81.5%, IC_{95%} 72.0-90.9) mientras que sólo 17 tenían dehiscencia de la prótesis (26.2%, IC_{95%} 15.5-36.9). En cambio, de los 35 pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV sólo tenían vegetación 20 (57.1%, IC_{95%} 40.7-73.5; p=0.01 en el univariado con insuficiencia cardíaca leve) pero tenían dehiscencia de la prótesis 19 (54.3%, IC_{95%} 37.8-70.8)(p=0.01 y p=0.006 respectivamente en la comparación entre ambos grupos). Así, en el análisis multivariado sólo existió asociación entre insuficiencia cardíaca severa y dehiscencia de prótesis.

En cuanto a las **manifestaciones neurológicas**, el tamaño de la vegetación mayor de 10mm (OR 3.8, IC_{95%} 1.3-10.9) y la endocarditis tardía (OR 2.8, IC_{95%} 1.0-8.0) fueron factores independientes relacionados con aparición de ictus en algún momento de la evolución clínica (es decir, desde el inicio de los síntomas hasta el alta hospitalaria). Sin embargo, aunque todos

los casos de endocarditis intermedia con presentación neurológica (5 episodios) tenían vegetaciones en el ecocardiograma mayores de 10mm ($p=0.026$ al compararlo con las endocarditis intermedias con vegetaciones menores de 10mm), ninguna variable ecocardiográfica se asoció a presentación neurológica en el análisis multivariado.

No se encontró ninguna asociación entre la presencia o el tamaño de la vegetación y la aparición de embolismos.

Figura 12. Tamaño de las vegetaciones de cada episodio en cada período de tiempo diagnóstico

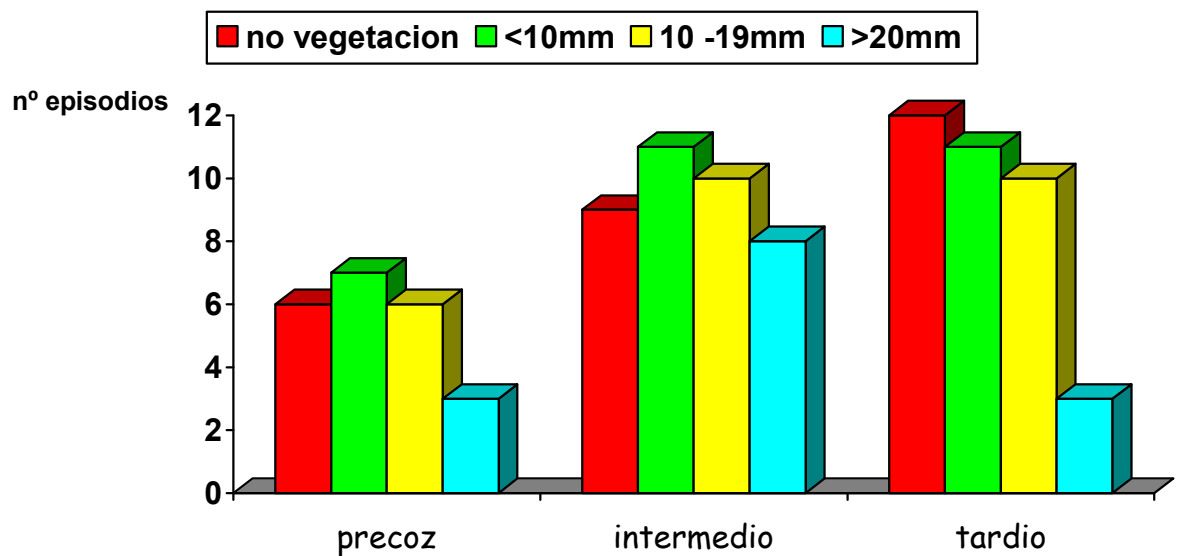


Tabla 17. Hallazgos ecocardiográficos en cada período de tiempo diagnóstico					
Tiempo diagnóstico—no (%, IC95%)	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	p*
Hallazgos ecocardio					
Hallazgo de vegetación					
No vegetación	27 (18.3-35.6)	6 (25.0, 7.7-42.3)	9 (23.1, 9.9-36.3)	12 (32.4, 17.4-47.4)	
Sí vegetación	73 (64.3- 81.7)	18 (75.0,67.7-93.3)	30(76.9,63.7-90.1)	25 (67.6, 52.6-82.6)	
< 10 mm	29 (20.1-37.9)	7 (29.2, 11-47.4)	11(28.2, 14.1-42.3)	11 (29.7, 15-44)	
10-19 mm	26 (17.4-34.6)	6 (25.0, 7.7-42.3)	10(25.6, 11.9-39.3)	10 (27.0, 12.7-41.3)	
≥ 20 mm#	14 (6.9-20.9)	3 (12.5, 0-25.7)	8 (20.5, 7.9-33.1)	3 (8.1, 0-17)	
Desconocido	4 (2-7.8)	2 (8.3, 0-19.4)	1 (2.6, 0-7.6)	1 (2.7, 0-6.8)	
Extensión perianular	47 (37.2-56.8)	7 (29.2, 11-47.4)	27(69.2, 54.7-85.6)	13 (35.1, 19.8-50.6)	0.001
Absceso	29 (20.1-37.9)	4 (16.7, 1.8-31.4)	15(38.5, 23.2-53.7)	10 (27.0, 12.7-41.3)	0.075
Pseudoaneurisma	17 (9.7-24.3)	2 (8.3, 0-19.4)	11(28.2, 14.1-42.2)	4 (10.8, 0.8-20.8)	0.049
Fístula	7 (2.5-12.5)	1 (4.2, 0-12.2)	6 (15.4, 4-26.8)	0	0.024
Dehiscencia protésica	36 (26.6-47.4)	7 (29.2, 11-47.4)	17 (43.6, 28-59.1)	12 (32.4, 17.4-47.4)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años

Tardía: después de los dos años

** Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

#Microorganismo causal de los episodios con vegetación ≥ 20 mm: 5 indeterminado, 4 estafilococos coag negat, 2 S.aureus, 1 S. bovis y 1 otros streptococos

Extensión perivalvular de la infección

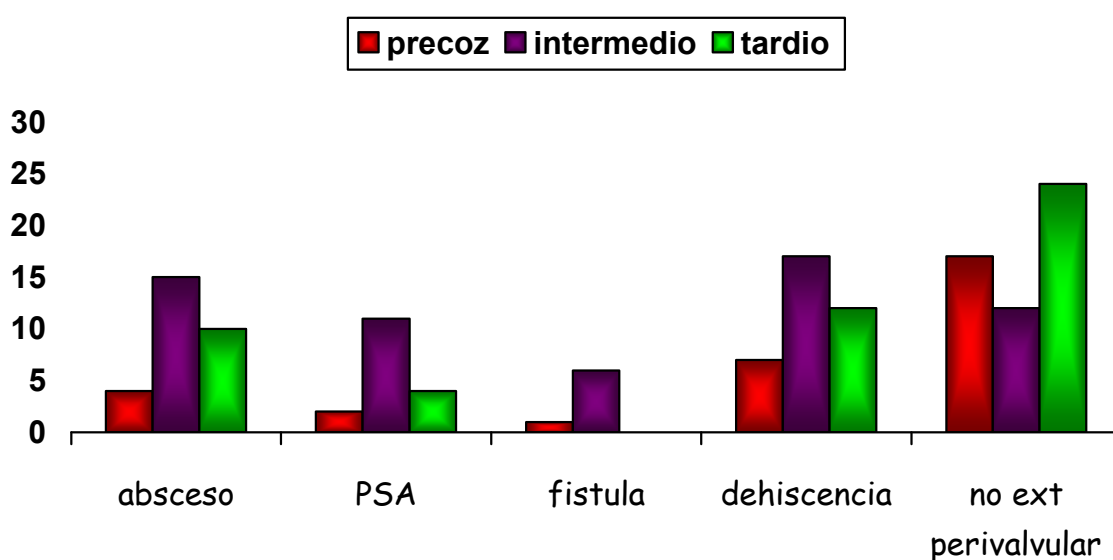
Se objetivó extensión perianular de la infección en 47 casos: 29 abscesos, 17 pseudoaneurismas y 7 fístulas. La presencia de esta complicación se relacionó con varias variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas.

Tiempo diagnóstico

27 episodios (69.2%, IC_{95%} 54.7-85.6) tuvieron esta complicación en el período intermedio, mientras en el precoz sólo hubo 7 (29.2%, IC_{95%} 11-47.4) y en el tardío 13 (35.1%, IC_{95%} 19.8-50.6) (p=0.001 en la comparación entre los tres grupos). Esta diferencia se observó tanto para los abscesos como para los pseudoaneurismas y las fístulas (Tabla 17 y Figura 13).

En el análisis multivariado de todos los episodios se encontró que uno de los factores de riesgo de complicación perivalvular fue el diagnóstico en el período intermedio (OR 5.6, IC_{95%} 1.9-16.5, p=0.002).

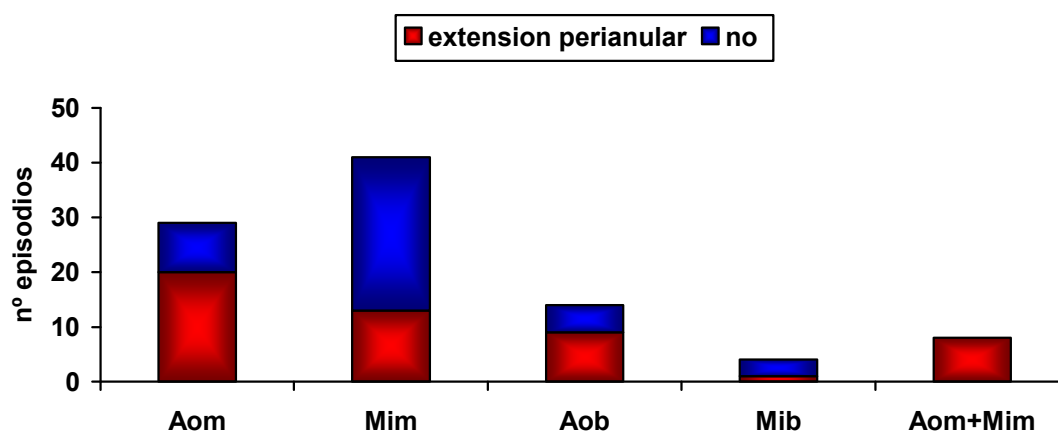
Figura 13. Porcentaje de episodios con extensión perivalvular de la infección en cada período de tiempo diagnóstico



Localización de la endocarditis

Se presentó esta complicación en 20 de 31 aórticas metálicas (64.5%, IC_{95%} 47.5-81.5), 9 de 14 aórticas biológicas (64.3%, IC_{95%} 38.9-89.7), 13 de 43 mitrales metálicas (30.2%, IC_{95%} 16.3-44.1), 1 mitral biológica (25%, IC_{95%} 0-67.4) y las 8 con infección de las dos válvulas (p=0.001) (Figura 14).

Figura 14. Asociación de la extensión perianular de la infección y la localización de la endocarditis



Por períodos de tiempo, se complicaron 5 de 9 endocarditis aórticas (58.1, IC_{95%} 25.5-90.6) por sólo 2 de las 14 mitrales (14.3%, IC_{95%} 0-32.6) del período precoz (p=0.036 en la comparación). Respecto a la endocarditis intermedia, se complicaron con infección perianular los 5 episodios con afectación de ambas valvas, 17 de las 20 endocarditis aórticas (85%, IC_{95%} 69.4-100) y 8 de las 14 mitrales (57.1%, IC_{95%} 31.1-83.1) que se diagnosticaron en este período (pNS). Finalmente, en la endocarditis tardía, la tuvieron 2 endocarditis mitro-aórticas, 9 de 16 aórticas (56.3%, IC_{95%} 32-90.6) (sólo 2 de ellas biológicas) y 3 de las 19 mitrales (15.8%, IC_{95%} 0-32.2) (p=0.012 en el análisis univariado).

En el análisis multivariado global de todos los episodios, se encontró que tuvieron mayor riesgo de complicación perivalvular los pacientes con localización aórtica (OR 2.8, IC_{95%} 1.3-6.1, p=0.008).

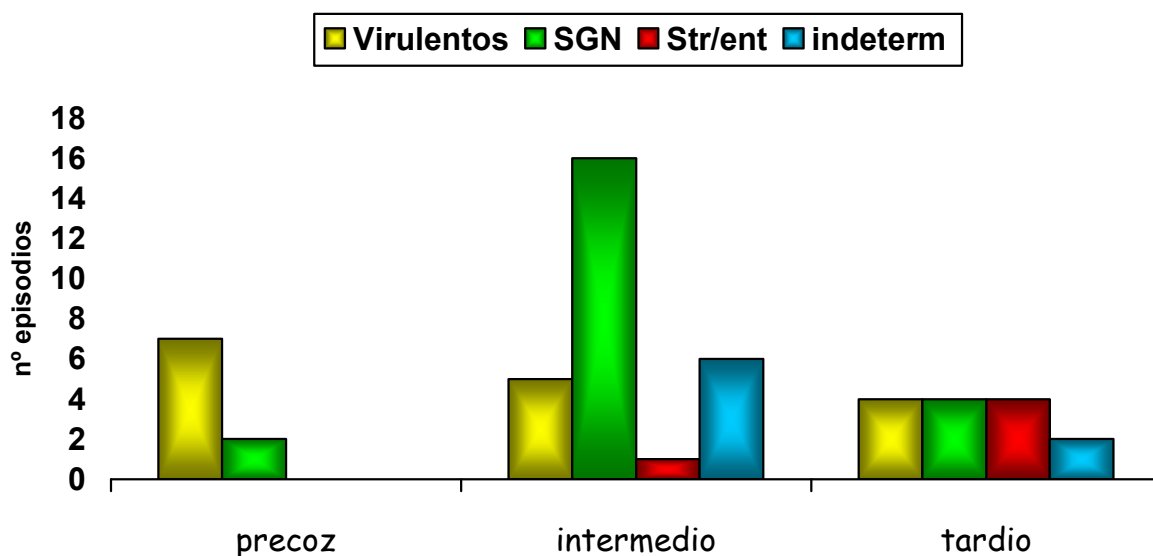
Microorganismo causal (Figura 15)

En el período **precoz** *S. aureus* fue el causante de la endocarditis en 6 de los 9 casos (66.7%, IC_{95%} 36-97.4) con esta complicación en el ecocardiograma y/o en la cirugía (p=0.010 al compararlo con otros microorganismos). Los otros microorganismos fueron 2 estafilococos coagulasa negativos y 1 hongo. En el análisis multivariado de las endocarditis precoces, la infección por *S.aureus* (OR 14.5, IC_{95%} 1.2-172.9) se asoció a extensión perianular de la infección.

En el período **intermedio** los microorganismos causales fueron microorganismos de la piel en 16 casos (57.1%, IC_{95%} 41.4-72.8), indeterminado en 6 (21.4%, IC_{95%} 8.5-34.3), virulentos en 5 (17.9%, IC_{95%} 5.9-29.9) y enterococo en 1 (3.6%, IC_{95%} 0-9.4). No se encontró asociación entre el microorganismo causal y la presencia de extensión perivalvular de la infección en este grupo.

En el grupo **tardío** hubo 4 casos producidos por virulentos, 4 por estafilococos coagulasa negativos y 4 por enteroco/estreptococo (28.6% respectivamente, IC_{95%} 14.0-43.2), los otros dos fueron indeterminados (14.3%, IC_{95%} 3.0-25.6). Destaca que 4 de los 5 estafilococos coagulasa negativos (incluyendo los polimicrobianos) de este período tenían infección perivalvular (80%, IC_{95%} 45-100), así en el análisis multivariado de las endocarditis tardías la infección por estafilococo coagulasa negativo (OR 30.3, IC_{95%} 1.4-648.0) fue un factor asociado a esta complicación.

Figura 15. Microorganismos causantes de extensión perianular de la endocarditis en cada período de tiempo diagnóstico



Sin embargo, en el análisis multivariado de **todos los episodios** no encontramos influencia del microorganismo sobre la infección perianular complicada.

Clinica

En el análisis multivariado de toda la muestra, el retraso en el diagnóstico no se asoció con la presencia de extensión perianular de la infección.

Respecto a las **formas de presentación**, 6 de los 7 episodios de endocarditis **precoz** con extensión perivalvular tuvieron presentación clínica “fiebre y cardiaca” (85.7%, IC_{95%} 59.7-100) frente a 5 de los 17 casos sin extensión perivalvular en este período (29.4, IC_{95%} 7.7-51.1)(p=0.021 en la comparación). En el análisis multivariado incluyendo sólo la endocarditis precoz, esta forma de presentación tiende a asociarse con extensión perianular de la infección (OR 10.7, IC_{95%} 0.93-122.6).

En el período tardío, 7 de los 12 episodios con síndrome constitucional (58.3%, IC_{95%} 30.3-86.3) tuvieron extensión perianular de la endocarditis (p=0.05 comparados con los episodios sin síndrome constitucional).

Ninguna forma de presentación se asoció a esta complicación en el análisis multivariado de todos los episodios.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, 28 de los 51 pacientes con soplo al ingreso tenían extensión perianular de la infección (54.9%, IC_{95%} 41.2-68.6). Destaca que este porcentaje fue superior en el período intermedio, ya que 22 de los 25 pacientes con endocarditis intermedia que presentaban soplo al ingreso tenían extensión perivalvular de la infección (88%, IC_{95%} 75.3-100) frente a 8 de los 14 que no tenían soplo (57.1, IC_{95%} 31.2-83)(p=0.023 en el univariado). Así, en el análisis multivariado incluyendo sólo la endocarditis intermedia, se encontró una tendencia como factor predictor de la presencia de infección perivalvular en la endocarditis intermedia para la presencia de nuevo soplo al ingreso (OR 5.8, IC_{95%} 1.0-33.9). Esta asociación no se presentó en el análisis multivariado de todos los episodios.

12 de los 14 pacientes con alteraciones nuevas de la conducción en el EKG tenían infección perianular complicada (85.7%, IC_{95%} 60.5-100). En el análisis multivariado global de todos los episodios, se encontró que tuvieron mayor riesgo de complicación perivalvular los pacientes con bloqueo AV en algún momento de la evolución antes o después del ingreso (OR 6.1, IC_{95%} 1.4-26.5).

Dehiscencia protésica

En la muestra global tenían dehiscencia 36 episodios, en 7 de los cuales (19.4%) el diagnóstico microbiológico se hizo por cultivo de la válvula ya que los hemocultivos fueron negativos. Esta proporción es superior a las endocarditis sin dehiscencia, en las que sólo se

hizo el diagnóstico por cultivo de la válvula en 3 casos (4.7%) ($p=0.019$). En el análisis multivariado la presencia de dehiscencia fue el único factor predictor de diagnóstico por el cultivo de la prótesis (OR 4.4, IC_{95%} 1.1-18.9, $p=0.044$).

Tiempo diagnóstico

Existió una tendencia no significativa a mayor porcentaje de dehiscencias en el período intermedio (44% vs 29 precoz y 32 tardío).

Localización de la endocarditis

Se presentó esta complicación en 10 de 31 aórticas metálicas (32.2%, IC_{95%} 15.8-48.6), 5 de 14 aórticas biológicas (35.7%, IC_{95%} 10.6-60.8), 16 de 43 mitrales metálicas (37.2%, IC_{95%} 22.8-51.6), 1 mitral biológica (25%, IC_{95%} 0-67.4) y 4 con infección de las dos válvulas (50%, IC_{95%} 15.4-84.6). Estas diferencias no fueron significativas.

En las 2 endocarditis precoces sobre válvula biológica se objetivó dehiscencia en el ecocardiograma. En el resto de períodos no hubo diferencias reseñables.

Microorganismo causal

13 de los 26 pacientes (50%, IC_{95%} 31.8-69.2) que no positivizaron hemocultivos tenían dehiscencia de la prótesis. Esta proporción fue mayor en el período precoz, donde sólo 1 episodio (14.3%, IC_{95%} 0-39.9) tuvo hemocultivos positivos ($p=0.002$ comparado con los episodios sin dehiscencia). Esta variable no alcanzó significación estadística en el multivariado.

De los 36 episodios con dehiscencia los microorganismos causales fueron: 17 de microorganismos de la piel (14 coagulasa negativos, 3 *Corynebacterium spp*), 9 virulentos (5 *S. aureus*), 6 indeterminados, 2 enterococos y 1 *Streptococo viridans*.

En el período precoz, 5 de las 7 endocarditis precoces con dehiscencia protésica fueron causadas por estafilococos (71.4%, IC_{95%} 38-100), 3 fueron *S. aureus* y 2 coagulasa negativos). En el intermedio 9 de 17 fueron de la piel (40.9%, IC_{95%} 17.5-64.3), 4 virulentos y 3 desconocidos. En el período tardío la dehiscencia protésica también fue más frecuente en los microorganismos de la piel, ya que 5 de los 12 episodios con dehiscencia en este período fueron causados por estos microorganismos (41.6%, IC_{95%} 13.7-69.5) incluyendo los 4 casos por coagulasa negativo.

En el análisis multivariado la infección por coagulasa negativo presentó una tendencia no significativa como predictor de dehiscencia de prótesis en el período intermedio (OR 10.8, IC_{95%} 0.8-142.9) y en el tardío (OR 15.6 IC_{95%} 0.93- 250) pero no en el global de la muestra.

Clinica

En el análisis multivariado, el retraso en el diagnóstico no se asoció con la presencia de dehiscencia.

Respecto a la **forma de presentación**, el 63.9% (IC_{95%} 48.2-79.6) de los 36 episodios con dehiscencia tuvieron presentación cardíaca frente a sólo el 28.1% (IC_{95%} 17.1-39.1) de los episodios sin dehiscencia ($p<0.001$). Aunque en el período precoz esta proporción fue aún superior (5 episodios, 71.4%) la diferencia no fue significativa entre los tres períodos.

Por otro lado, 23 de los 41 episodios (56.1%, IC_{95%} 44.9-71.3) con presentación cardíaca tenían dehiscencia frente a sólo 13 de los 59 (22.0%, IC_{95%} 11.4-32.6) con otras formas de presentación no cardíaca ($p=0.001$). Esta proporción fue superior en el período intermedio (11 casos, 73.3%, IC_{95%} 50.9-95.5) aunque sin alcanzar diferencias significativas con los otros períodos.

Respecto a las **manifestaciones clínicas**, los signos y síntomas cardíacos, como era previsible, tuvieron un papel destacado.

Así, de los 35 episodios con insuficiencia cardíaca grado III-IV en el momento del ingreso, se confirmó que 19 (54.3%, IC_{95%} 37.8-70.8) tenían dehiscencia frente a sólo el 26.6% (IC_{95%} 15.9-37.3) con insuficiencia cardíaca grado I-II ($p=0.006$). Esta proporción fue superior en el período intermedio, donde 10 de 12 pacientes con insuficiencia cardíaca III-IV (83.3%, IC_{95%} 62.2-100) tuvieron dehiscencia frente a 5 de 11 del grupo precoz (45.5%, IC_{95%} 25.6-65.4) y 4 de 12 del tardío (33.3%, IC_{95%} 18.3-48.3)($p=0.038$).

Por otro lado, de los 36 pacientes que tuvieron dehiscencia protésica se presentaron con insuficiencia cardíaca grado III-IV en el ingreso 19 episodios (52.8%, IC_{95%} 36.3-68.3) frente al 25.4% (IC_{95%} 11.2-39.6) de los pacientes sin dehiscencia ($p=0.006$). La proporción fue algo superior en el período precoz (5 episodios, 71.4%)(pNS).

En el análisis multivariado de toda la muestra sólo el grado III-IV de insuficiencia cardíaca se asoció a la presencia de dehiscencia (OR 4.1, IC_{95%} 1.5-11.4).

Respecto al hallazgo de soplo, de los 51 pacientes con soplo al ingreso se comprobó posteriormente la existencia de dehiscencia en el 56.9% (IC_{95%} 43.3-69.5) frente al 14.3% (IC_{95%} 4.6-23.0) de los que no tenían soplo. El 80.6% (IC_{95%} 67.6-93.6) de los pacientes con dehiscencia tenían soplo al ingreso frente al 34.4% (IC_{95%} 22.6-46.2) de los que no la tenían. No hubo diferencias entre los tres períodos.

En el análisis multivariado la presencia de soplo al ingreso resultó predictor de dehiscencia de prótesis (OR 9.0, IC_{95%} 3.2-25.6).

Extensión perivalvular y dehiscencia

23 de las 36 prótesis dehiscentes tenían además infección perivalvular (63.9%, IC_{95%} 48.2-79.6) frente al 47.5% (IC_{95%} 35.3-59.7) de los episodios sin dehiscencia (p=NS). Sin embargo, existieron grandes diferencias en función del tiempo diagnóstico, ya que en el período precoz sólo 2 de las 7 prótesis dehiscentes tenían además extensión perivalvular de la infección (28.6%, IC_{95%} 0-62.3) frente a 13 de 17 del período intermedio (76.5%, IC_{95%} 56.4-86.6) y 7 de 11 del tardío (63.6%, IC_{95%} 39.4-87.8).

Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró asociación entre la dehiscencia y la presencia de infección perivalvular.

7. Cirugía

Una descripción completa de las indicaciones quirúrgicas y los pacientes operados, con los porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%, así como la comparación entre los grupos de tiempo diagnóstico se muestra en la Tabla 18.

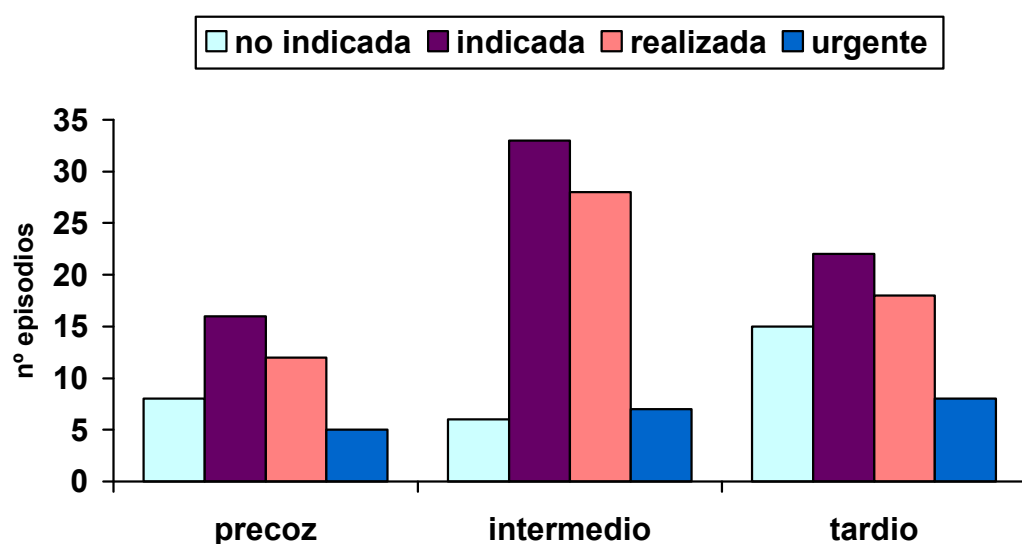
De los 100 episodios se consideró indicada la cirugía en 71 casos pero 13 pacientes no se operaron, 12 de ellos por su mala situación clínica (shock séptico en 9 casos y accidente cerebrovascular en 3) y el otro porque tenía varias cirugías cardíacas previas, estimándose que el riesgo quirúrgico era muy alto. Al comparar los tres grupos, en las endocarditis diagnosticadas en el período intermedio se indicó la cirugía en el 84.6% (IC_{95%} 73.2-96) de los casos, tendencia superior al grupo precoz (66.7%, IC_{95%} 47.9-85.5) y al tardío (59.5%, IC_{95%} 43.7-75.3).

De los 58 episodios que precisaron sustitución valvular las endocarditis intermedias fueron las que más se operaron: 28 episodios (71.8%, IC_{95%} 57.7-85.9) frente a 12 precoces (50%, IC_{95%} 30-70) y 18 tardías (48.6%, IC_{95%} 32.5-64.7) (p=0.022).

En el grupo precoz 4 pacientes (16.7%) que tenían indicación de cirugía no se operaron por su situación clínica, 2 por shock séptico y 2 por accidente cerebrovascular. En el intermedio 5 pacientes (15.1%) que tenían indicación de cirugía no se operaron, 4 por su mala situación clínica y 1 por alto riesgo. En el tardío 4 pacientes (18.2%) que tenían indicación de cirugía no se operaron por mala situación clínica.

20 pacientes necesitaron cirugía urgente, la necesidad de cirugía urgente fue similar en los tres períodos (Figura 16).

Figura 16. Cirugía en cada período de tiempo diagnóstico



La indicación de cirugía más frecuente fue insuficiencia cardíaca en 41 episodios (en 17 de ellos fue la única indicación), seguida de extensión perianular de la infección en 30 casos, infección persistente en 25, microorganismo causal (hongos, *S.aureus*...) en 13, embolismo en 12 y disfunción valvular sin insuficiencia cardíaca en 12. No hubo diferencias entre los tres grupos con excepción de la indicación de cirugía por la extensión perianular de la infección, que fue indicación en 19 episodios del grupo intermedio frente a sólo 5 del grupo precoz y 6 del grupo tardío ($p=0.038$).

Del total de 71 pacientes con indicación quirúrgica, 30 (42.3%, IC_{95%} 30.8-53.8) sólo tenían una indicación, 26 tenían dos indicaciones (36.6%, IC_{95%} 25.4-47.8) y 15 (21.1%, IC_{95%} 11.6-30.6) tenían al menos tres o más. La mayoría de los pacientes con indicación quirúrgica de los períodos precoz y tardío sólo tenían una indicación quirúrgica, 8 de 16 (50%, IC_{95%} 25.5-74.5) en el grupo precoz y 13 de 22 (59.1%, IC_{95%} 38.5-79.6) en el tardío, en ambos casos predominaba la indicación por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en el grupo intermedio la mayoría de los pacientes en los que la cirugía estaba indicada (51.4%, IC_{95%} 35.6-66.9) tenían dos indicaciones, insuficiencia cardíaca y extensión perianular de la infección en casi todos los casos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 18).

Tabla 18. Cirugía en función del tiempo diagnóstico					
Tiempo diagnóstico—no (%₉₅IC)	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedia (N=39)	Tardía (N=37)	p*
Cirugía					
Realizada	58 (48.4-67)	12 (50, 30-70)	28 (71.8, 57.7-85.9)	18 (48.6, 32.5-64.7)	p=0.022
Urgente	20 (12.2-27.8)	5 (20.8, 4.2-37)	7 (17.9, 5.9-29.9)	8 (21.6, 8.3-34.9)	
Indicada	71 (60.7-81.3)	16 (66.7, 47.9-85.5)	33 (84.6, 73.2-96)	22 (59.5, 43.7-75.3)	p=0.039
Sólo una indicación quirúrgica	30 (19.8-40.3)	8 (33.3, 14.4-52.2)	9 (23.1, 9.9-36.3)	13 (35.1, 19.8-50.6)	p=0.032
Dos indicaciones quirúrgicas	26 (17.4-34.6)	3 (12.5, 0-25.7)	19 (48.7, 33.0-64.4)	4 (10.8, 0.8-20.8)	p=0.001
Tres o más indicaciones quirúrgicas	15 (8-22)	5 (20.8, 4.2-37)	5 (12.8, 2.4-23.3)	5 (13.5, 1.3-24.6)	
Indicaciones					
Insuficiencia cardíaca (IC)	41 (31.4-50.6)	10 (41.6, 21.9-61.4)	19 (48.7, 33.1-64.4)	12 (32.4, 17.4-47.4)	p=0.038
Unica indicación IC	17 (9.7-24.3)	5 (20.8, 4.2-37)	4 (10.3, 1-19.7)	8 (21.6, 8.3-34.9)	
Extensión perianular de la infección	30 (19.8-40.3)	5 (20.8, 4.2-37)	19 (48.7, 33.1-64.4)	6 (16.2, 4-28.2)	
Infección persistente	25 (16.5-33.5)	7 (29.2, 11-47.4)	12 (30.8, 16.4-45.2)	6 (16.2, 4-28.2)	
Microorganismo	13 (6.4-19.6)	3 (12.5, 0-25.7)	3 (7.7, 0-16.0)	7 (18.9, 6.2-31.5)	
Disfunción valvular sin IC	12 (5.6-18.4)	2 (8.3, 0-19.4)	6 (15.4, 4-26.8)	4 (10.8, 0.8-20.8)	
Embolismo	12 (5.6-18.4)	3 (12.5, 0-25.7)	2 (5.1, 0-12)	5 (13.5, 1.3-24.6)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años

Tardía: después de los dos años

** Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

Se buscó si existía alguna asociación entre las diferentes variables y la cirugía para toda la muestra y para cada grupo de tiempo diagnóstico.

Entre las **variables epidemiológicas** se encontró que en toda la muestra la edad media de los pacientes operados (56.7 + 12.0) es inferior a la de los pacientes no operados (62.5 + 12.6) (p=0.024); independientemente del grupo de tiempo diagnóstico.

La proporción de hombres que se operaron fue superior a la de mujeres (55.6% vs 44.4%) aunque no alcanzó significación estadística. Sin embargo, destaca que la proporción de varones operados es similar en todos los grupos, mientras que la proporción de mujeres operadas en el grupo intermedio es muy superior (88.9%, IC_{95%} 74.4-100) al del período precoz (53.8%, IC_{95%} 26.7-80.1) y tardío (23.1%, IC 1-45.9).

Respecto al **tipo de válvula o la localización de la endocarditis** no hubo diferencias en la muestra global ni entre los tres grupos.

El **microorganismo causal** mostró diferencias al analizar toda la muestra, ya que las endocarditis causadas por los microorganismos de la piel se operaron más (73.0%, IC_{95%} 58.7-87.3) que las causadas por microorganismos virulentos (54.8%, IC_{95%} 37.3-72.3), las desconocidas (46.7%, IC_{95%} 21.7-71.7) o las debidas a enterococos/streptococos viridans (43.8%, IC_{95%} 18.8-68.8), sin alcanzar significación estadística. Esta diferencia fue aún mayor en el período tardío, ya que se operaron 7 de los 8 de los microorganismos de piel (87.5%, IC_{95%} 64.6-100), incluyendo los 4 episodios producidos por estafilococos coagulasa negativos, frente a sólo 3 de los virulentos (33.3, IC_{95%} 3-63.3)(p=0.036). Sólo 2 de los 5 *S. viridans* tuvieron indicación quirúrgica en este período.

Sin embargo, la proporción de endocarditis que tenían indicación de cirugía no mostró diferencias en función del microorganismo con la excepción de las endocarditis causadas por *S.*

viridans, en las cuales había indicación de cirugía sólo el 50% (IC_{95%} 10-90) vs 84.1% (IC_{95%} 76.1-92.1) del resto de la muestra.

Por otro lado, el 60% (IC_{95%} 35.2-84.8) de las endocarditis por *S. aureus* (incluidos todos los episodios del período tardío) tenían más de dos indicaciones quirúrgicas frente al 12.3% (IC_{95%} 5.3-19.3) del resto de endocarditis ($p=0.009$), mientras que en los de piel la mayoría (37.9%, IC_{95%} 22.7-53.1) tenían indicación única por insuficiencia cardíaca.

Entre los **parámetros clínicos** se encontró asociación entre la probabilidad de operarse y el diagnóstico antes de los 15 días desde el inicio de los síntomas (“diagnóstico precoz”) o después de los 15 días (“retraso diagnóstico”). Así, en toda la muestra se operaron el 74.5% (IC_{95%} 62.4-85.6) de los pacientes con “retraso diagnóstico” frente a sólo el 45.1% (IC_{95%} 31.3-58.9) de los que tuvieron “diagnóstico precoz” ($p=0.003$).

Se mostraron además algunas diferencias en función del tiempo diagnóstico. Así, en el período intermedio necesitaron operarse 20 de 24 (83.3%, IC_{95%} 68.3-98.8) de los pacientes con “retraso diagnóstico” frente a sólo 8 de 15 (53.3%, IC_{95%} 28.1-78.5) con “diagnóstico precoz” ($p=0.043$); y en el tardío se operaron el 72.2% (IC_{95%} 51.1-92.9) con “retraso diagnóstico” frente a sólo 5 casos con “diagnóstico precoz” (26.3%, IC_{95%} 6.3-46.3) ($p=0.005$). Por contra, en el período precoz se operaron más los pacientes con “diagnóstico precoz” (58.8%, IC_{95%} 35.5-82.1) que los de “retraso diagnóstico” (40%, IC_{95%} 0-83) (p NS).

En el análisis multivariado, el retraso más de 15 días en el diagnóstico fue un factor de riesgo para operarse (OR 4.3 IC_{95%} 1.3-14.5) ($p=0.020$), sobre todo al excluir los pacientes del grupo precoz (OR 10.1, IC 1.8-55.6).

La presencia de shock séptico antes de la cirugía influyó en los pacientes que se operaron. Así, sólo entraron en quirófano 3 de los 15 pacientes con shock antes de operarse (20%, IC_{95%} 0-40) por 54 del resto (65.1%, IC_{95%} 55.1-75.1) ($p=0.001$). En el análisis

multivariado, esta variable influyó en la realización de la cirugía ya que cuando estuvo presente los pacientes se operaron menos (OR 0.01 IC_{95%} 0.02-0.5).

Finalmente, en cuanto a los **hallazgos de la ecografía** destaca que se operaron 36 de los 47 pacientes con extensión perivalvular de la infección en el ecocardiograma (76.6%, IC_{95%} 64.5-88.7) por sólo 21 de los 48 (43.8%, IC_{95%} 29.8-57.8) que no tenían ($p=0.001$). Sin embargo, esta diferencia no fue la misma en los tres períodos de diagnóstico. Así, en el grupo intermedio se operaron el 85.7% (IC_{95%} 72.5-98.9) de endocarditis con complicación perivalvular frente al 44.4% (IC_{95%} 16.3-72.5) que no la tenían. Igualmente, en el grupo tardío se operaron el 78.6% (IC_{95%} 56.3-99.9) de los episodios con infección perivalvular por sólo el 30.4%, (IC_{95%} 13.9-46.9) de los episodios sin infección perivalvular. En cambio, en el período precoz fueron más los pacientes con esta complicación que no se operaron (42.9 %, IC_{95%} 6.2-65.7).

En el análisis multivariado se encontró que se operaron más los pacientes con extensión perianular de la endocarditis (OR 12.7, IC_{95%} 3.6-45.1)($p<0.001$). Esta asociación fue mayor al incluir sólo los episodios del periodo tardío (OR 20.8, IC 2.1-208.8).

Los pacientes con dehiscencia se operaron más que los que no la tenían: 80.6% (IC_{95%} 67.6-93.6) por 46.0% (IC_{95%} 33.8-58.2)($p=0.001$), sobre todo en el grupo tardío: 83.3%, IC_{95%} 62.2-100) por 32.0% (IC_{95%} 17.2-46.8). Esta asociación se confirmó en el análisis multivariado (OR 6.2, IC_{95%} 1.6-23.8).

Además, la necesidad de cirugía urgente se asoció con la presencia de dehiscencia protésica. 12 de los 36 pacientes con dehiscencia se operaron de forma urgente (33.3%, IC_{95%} 17.9-48.7) frente a sólo 8 de los que no la tenían (12.7%, IC_{95%} 4.3-20.9)($p=0.012$). La

presencia de dehiscencia fue la única variable asociada a cirugía urgente en el análisis multivariado (OR 3.5, IC_{95%} 1.3-9.6).

8. Mortalidad

Una descripción detallada de la mortalidad en cada grupo de tiempo diagnóstico y sus intervalos de confianza al 95% se muestra en la Tabla 19, y de forma gráfica en la Figura 17.

La mortalidad global relacionada con la endocarditis fue del 35%. La mortalidad entre los pacientes operados fue 32.8%, y no varió si la cirugía fue urgente (30.0%).

La mortalidad entre los pacientes con indicación quirúrgica asciende al 43.7%, en los que se incluyen 13 pacientes que tenían indicación quirúrgica y no se pudieron operar, ya que de este grupo sólo sobrevivió el paciente con varias cirugías previas.

La mortalidad entre los pacientes que se operaron es superior a la de los que se trataron con tratamiento médico y que no tenían indicación de cirugía (32.8 vs 20%)($p<0.001$)(Tabla 19). La mortalidad de los pacientes con una sola indicación quirúrgica fue del 16.7%, con dos indicaciones del 50% y con tres o más del 86.7% ($p<0.001$).

En la comparación en función del **tiempo diagnóstico** la endocarditis intermedia tuvo mayor porcentaje de mortalidad global (46.1%)($p=0.069$), de mortalidad en los pacientes operados (50%)($p=0.012$) y de mortalidad en la cirugía urgente (71.4%)($p=0.056$). En este período, los 6 pacientes que no tenían indicación quirúrgica sobrevivieron. Sólo 1 de los 5 pacientes que tenían indicación de cirugía y no se operaron sobrevivió.

Sin embargo, la mortalidad fue inferior en el grupo precoz: mortalidad global 25%, mortalidad de pacientes operados 8.3% y ninguna muerte entre los 5 operados de urgencia.

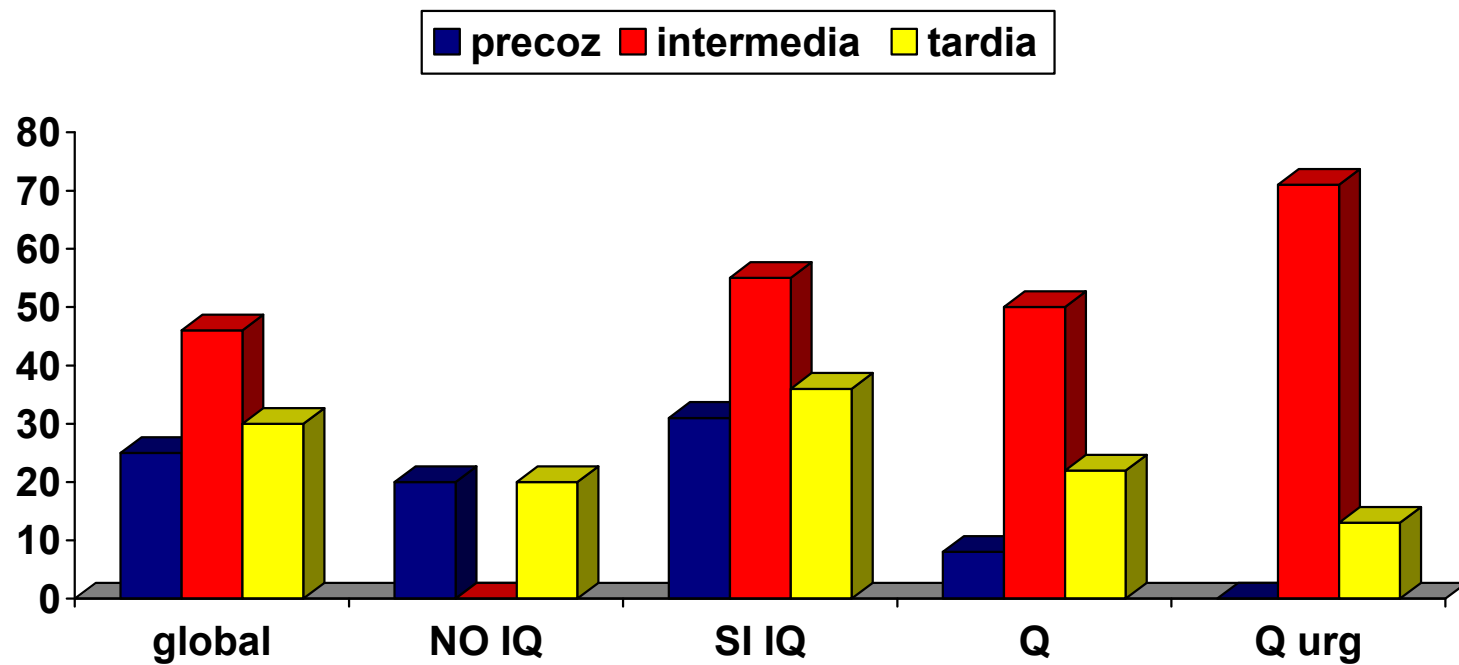
En los períodos precoz y tardío, todos los pacientes con indicación quirúrgica que no se intervinieron fallecieron. En el grupo intermedio y tardío, la mortalidad se disparó cuando hubo al menos dos indicaciones quirúrgicas.

Tabla 19. Mortalidad de los episodios en función del tiempo diagnóstico	Total (N=100)	Precoz (N=24)	Intermedio (N=39)	Tardío (N=37)	p*
Mortalidad global	35.0 (25.7-44.3)	25.0 (7.7-42.3)	46.1 (30.6-61.8)	29.7 (15-44)	p=0.069
Mortalidad pacientes sin indicación quirúrgica	20.0 (5.5-34.6)	20.0 (0-59.2)	0	20.0 (0-59.2)	
Mortalidad pacientes con indicación quirúrgica	43.7 (32.2-55.2)	31.3 (8.6-54.0)	54.5 (37.5-71.4)	36.4 (16.3-56.5)	
Mortalidad pacientes operados	32.8 (21.2-44.4)	8.3 (0-23.9)	50 (31.5-68.5)	22.2 (2.2-42.2)	p=0.012
Mortalidad pacientes operados urgentes	30.0 (10-50)	0	71.4 (37.9-100)	12.5 (0-35.4)	p=0.056
Mortalidad pac.con indicación quirúrgica no operados	92.3 (77.8)	100	80 (45-100)	100	
Unica indicación insuficiencia cardiaca	17.6 (0-35.7)	20 (0-55.1)	50 (1-99)	0	
Sólo una indicación quirúrgica	16.7 (3.4-30)	12.5 (0-35.5)	22.2 (0-49.4)	15.4 (0-35)	
Dos indicaciones quirúrgicas	50 (30.8-69.2)	0	57.9 (35.7-80.1)	50 (1-99)	p<0.001
Tres o más indicaciones quirúrgicas	86.7 (69.5-100)	80 (45-100)	100	80 (45-100)	

Precoz: endocarditis diagnosticada en las primeras ocho semanas desde la sustitución valvular Intermedia: entre las nueve semanas a dos años Tardía: después de los dos años

** Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable entre las tres categorías. Los valores de p no reseñados no son significativas.*

Figura 17. Comparación entre los porcentajes de mortalidad global, mortalidad de los pacientes sin indicación quirúrgica (NO IQ), los pacientes con indicación quirúrgica (SI IQ), los pacientes operados (Q) y los pacientes con cirugía urgente (Q urg) en función del tiempo diagnóstico.



Factores asociados a mayor mortalidad durante el ingreso

Se realizó un análisis multivariado de toda la muestra en el que se asociaron a mayor mortalidad la extensión perianular de la infección (OR 2.7, 1.2-6.5, p=0.029) y la presencia de shock séptico en algún momento de la evolución antes o durante el ingreso (OR 10.4, 2.7-39.6, p=0.001). El resto de factores no alcanzó significación estadística en el análisis multivariado global como predictores de mortalidad.

Otros factores se encontraron asociados en el análisis univariado. Los 5 pacientes que tenían shock séptico al ingreso tuvieron una mortalidad del 80% (IC_{95%} 45-100) (p=0.030 comparados con los que no lo tenían). En la endocarditis por *S. aureus* la mortalidad fue del 52.9% (IC_{95%} 29.5-76.3) (p=0.089 comparada con el resto de microorganismos). Por localización, la mortalidad fue del 75% (IC_{95%} 45-100) en caso de que ambas válvulas estuvieran infectadas, frente a 35.6% (IC_{95%} 21.6-49.6) aórtica aislada y 27.7% (IC_{95%} 14.4-40.0) mitral (p=0.034).

Estos factores no alcanzaron significación estadística en el multivariado.

Se analizó la mortalidad de forma independiente en cada grupo.

Así, en el **grupo precoz** se asoció a mayor supervivencia la realización de cirugía (OR 0.1, IC 0.01-1.1) aunque no alcanzó significación estadística.

Por el contrario, en el **período intermedio**, la presencia de extensión perianular de la infección se relacionó claramente con la mortalidad ya que fallecieron el 60.7% (IC_{95%} 42.2-79.0) de endocarditis intermedias con esta complicación frente al 11.1% (IC_{95%} 0-31.6) de los que no la tenían (p=0.010). Los pacientes operados con absceso, fístula o pseudoaneurisma tuvieron una mortalidad del 58.3% (IC_{95%} 38.6-78.0) y sólo sobrevivió 1 de los 4 que no se operaron. En el análisis multivariado de los episodios del período intermedio también se

relacionaron con la mortalidad la posición aórtica (OR 6.4, IC 1.5-27.0) y la presencia de dehiscencia en el ecocardiograma (OR 4.6, IC 0.9-23.8).

Respecto al **grupo tardío**, la mortalidad tiende a asociarse con el microorganismo causal sin alcanzar significación estadística: 0% en los microorganismos de piel, 14.% en los *S. viridans*, 45.5% en los virulentos (60% en *S. aureus*) y 50% en endocarditis sin microorganismo identificado. En el análisis multivariado la mortalidad se relacionó con la presencia de insuficiencia cardiaca grado 3-4 (OR 7.8, IC 1.2-50.0) y la presencia de shock séptico al ingreso (OR 29.1, IC 2.1-405.1).

Las causas de muerte se muestran en la Tabla 20. Se estudiaron en un análisis multivariado las variables asociadas a la muerte por no salir de bomba, siendo la endocarditis intermedia la única relacionada de forma independiente (OR 13.8, IC_{95%} 1.6-115).

Tabla 20. Causas de muerte en función del tiempo diagnóstico (nº episodios)

	Total	Precoz	Intermedia	Tardía
Fallo multiorgánico	9	2	5	2
No salir de bomba	9	0	8	1
Fibrilación ventricular	7	2	3	2
Sepsis	3	1	0	2
ACVA	3	1	0	2
Dehiscencia	2	0	2	0
EAP	1	0	0	1
Isquemia intestinal	1	0	1	0

II) CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, MICROBIOLÓGICAS, CLÍNICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA PROTÉSICA EN FUNCIÓN DEL MICROORGANISMO CAUSAL

ENDOCARDITIS POR *S. aureus*

1. Tiempo diagnóstico

Las endocarditis por *S.aureus* se diagnosticaron en mayor proporción en el período precoz aunque sin alcanzar significación estadística: 47.1% (IC_{95%} 23.4-70.7) se diagnosticaron en el período precoz, 23.5% (IC_{95%} 35-43.5) en el intermedio y 29.4% (IC_{95%} 7.7-51.7) en el tardío (Figura 5, pág 50).

2. Epidemiología

La edad media fue de 55.3 años, rango 35-78, de los cuales el 58.8% (IC_{95%} 35.4-82.2) eran mujeres. Habían tenido endocarditis previa 3 episodios (17.6%, IC_{95%} 0-35.7) (Tabla 21).

Entre los episodios causados por *S. aureus* hubo mayor proporción de casos que habían recibido antibiótico previo (12 episodios, 75%, IC_{95%} 53-96.1), aunque esta asociación no fue significativa en el análisis multivariado.

Entre los factores desencadenantes se encontró que 6 episodios habían tenido catéteres en las últimas dos semanas, 3 infección local, 3 sólo la cirugía en el último año como posible factor desencadenante y en otros 3 no se encontró ninguno. Ninguno de ellos alcanzó significación estadística en el análisis univariado, y los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% correspondientes se muestran en la Tabla 22.

No tenían enfermedad de base 11 episodios (64.7%, IC_{95%} 42.0-97.4). Entre los pacientes que sí la tenían, la diabetes fue la más frecuente (5 pacientes, 29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2).

Una descripción más detallada de las variables epidemiológicas, los porcentajes con sus intervalos de confianza y su comparación con los otros grupos de microorganismos se muestra en las Tablas 21, 22 y 23.

Tabla 21. Características epidemiológicas de los episodios en función del microorganismo causal						
<div>Microorganismo</div> <div>Característica</div>	Total (N=100)	<i>S.aureus</i> (N=17)	Piel# (n=37)	Str/enteroc (n=16)	Indeterm (n=15)	P*
Edad – años						
Media ± SD	59.2±12.5	55.3±11.8	60.5±11.0	64.1±13.7	53.5±15.4	
Rango	(28-83)	(35-78)	(32-83)	(36-82)	(28-79)	
Ratio hombre:mujer	1.3:1	1:1.4	1.2:1	4.3:1	2:1	
Varones—no. (% , IC _{95%})	56 (46.3-65.7)	7 (41.2,17.8-64.6)	20 (54.1,44.9-63.3)	13 (81.3,62.2-100)	10 (66.7,32.9-91.5)	0.029
Mujeres—no.(%, IC _{95%})	44 (33.3-51.5)	10 (58.8,35.4-82.2)	17 (45.9,36.7-55.1)	3 (18.7, 0-37.8)	5 (33.3, 9.5-57.1)	
Endocard. previa—no.(%, IC _{95%})	16 (8.9-23.0)	3 (17.6,0-35.7)	4 (10.8,0.8-20.8)	6 (37.5, 13.6-61.4)	3 (20, 0-42.0)	0.023
Antibiótico previo—no.(%,IC _{95%})	46(50.5,40.2-60.6)\$	12 (75,53-96.1)	13 (39.4,22.7-56.1)	6 (40.0, 15-63)	8 (66.7, 40-93.4)	0.061

Piel: *s. coagulasa* negativos, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* y *enterococcus*.

*Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

\$ En 9 episodios no se pudo conocer este dato: 1 *S.aureus*, 4 piel, 1 enterococo, 3 indeterminado.

Tabla 22. Características epidemiológicas de los episodios en función del microorganismo causal

Microorganismo—no. (% , IC _{95%})	Total (N=100)	<i>S.aureus</i> (N=17)	Piel# (n=37)	Str/enteroc (n=16)	Indeterm (n=15)	P*
Factores desencadenantes						
Infección local	10 (4-16)	3 (17.6, 0-35.7)	2 (5.4, 0-12.7)	0	2 (13.3, 0-34.0)	
Manipulación dental	8 (2.7-13.3)	1 (5.9, 0-17.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	2 (12.5, 0-28.7)	1 (6.7, 0-19.3)	
Cateterismo	6 (1.4-10.7)	0	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
Cateteres	24 (15.6-32.3)	6 (35.3, 12.6-68.0)	7 (18.9, 6.2-31.5)	3 (18.8, 0-37.8)	4 (26.7, 4.2-49.2)	
Manipulación gastrointestinal	3 (0-6.6)	0	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0	
Otras cirugías	3 (0-6.6)	1 (5.9, 0-17.1)	1 (2.7, 0-6.8)	0	0	
Único factor cir. cardíaca último año	20 (12.2-27.8)	3 (17.6, 0-35.7)	13 (35.1, 19.8-50.6)	0	2 (13.3, 0-34.0)	p=0.010
No identificado	26 (17.4-34.6)	3 (17.6, 0-35.7)	7 (18.9, 6.2-31.5)	8 (50, 25.5-74.5)	5 (33.4, 9.5-57.1)	p=0.017
Enfermedad de base	11 (4.9-17.1)	1 (5.9, 0-17.1)	3 (8.1, 0-17)	5 (31.3, 8.5-54.0)	0	
No enfermedad de base	15 (8-22)	2 (11.8, 0-27.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	3 (18.8, 0-37.8)	5 (33.4, 9.5-57.1)	

Piel: *s. coagulasa* negativos, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* y *enterococcus*.

* Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

Tabla 23. Características epidemiológicas de los episodios en función del microorganismo causal						
Microorganismo—no. (% , IC_{95%})	Total (N=100)	<i>S.aureus</i> (N=17)	Piel# (n=37)	Str/enteroc (n=16)	Indeterm (n=15)	P*
Enfermedad de base						
Ninguna	60 (50.4-69)	11 (64.7, 42.0-97.4)	24 (64.9, 49.4-80.2)	4 (25.0, 3.8-46.2)	12 (80, 59.8-100)	P=0.004
Una	29 (20.1-37.9)	4 (23.5, 3.3-43.7)	9 (24.3, 16.5-32.1)	10 (63.5, 39.6-87)	1 (6.7, 0-19.3)	
Dos o más	11 (4.9-17.1)	2 (11.8, 0-27.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	2 (12.5, 0-28.7)	2 (13.3, 0-30.4)	
Enfermedad de base	59 (49.4-68)					p<0.001
Diabetes	19 (11.3-26.6)	5 (29.4, 7.6-51.2)	2 (5.4, 0-12.7)	8 (50,25.5-75.5)	1 (6.7, 0-19.3)	
Anemia crónica	11 (4.9-17.1)	1 (5.9, 0-17.1)	6 (16.2, 4.0-28.2)	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
IRC	8 (2.7-13.3)	2 (11.8, 0-27.1)	3 (8.1, 0-17)	2 (12.5, 0-28.7)	1 (6.7, 0-19.3)	
EPOC	4 (0-7.8)	1 (5.9, 0-17.1)	0	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
Alcoholismo	4 (0-7.8)	1 (5.9, 0-17.1)	2 (5.4, 0-12.7)	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
Inmunodepresión	4 (0-7.8)	0	2 (5.4, 0-12.7)	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
Cáncer	3 (0-6.6)	0	2 (5.4, 0-12.7)	0	0	

Piel: *s. coagulasa* negativos, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* y *enterococcus*.

* Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

IRC: insuficiencia renal crónica EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3. Localización de la endocarditis

Una descripción completa del número de válvulas afectas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos se muestra en la Tabla 24.

No se encontró asociación entre la infección por *S. aureus* y la localización de la endocarditis. En la endocarditis por *S. aureus* la proporción de válvulas metálicas fue del 82.4% (IC_{95%} 64.3-100), similar a la media. Se recogieron 8 episodios sobre prótesis mitral metálica (47.1%, IC_{95%} 23.4-70.8), 6 sobre aórtica metálica (35.3%, IC_{95%} 12.6-68.0) , 3 sobre aórtica biológica (17.6%, IC_{95%} 0-35.7) y ninguno sobre biológica mitral. Los 3 episodios sobre válvula aórtica biológica ocurrieron en varones (3 de 7 episodios, 42.9%, IC_{95%} 6.3-79.5).

Tabla 24. Número y proporción de episodios en función del microorganismo causal						
Microorg.—no.(%, IC _{95%})	Total	<i>S.aureus</i>	Piel&	Str/ent	Indeterm	P*
Válvulas afectadas	(N=100)	(N=17)	(n=37)	(n=16)	(n=15)	
Metálica	82 (74.5-89.5)	14 (82.4,64.3-100)	34 (91.9, 83.1-100)	9 (56.3, 32.0-80.6)	13 (86.7, 69.6-100)	0.003
Biológica	18 (10.5-25.5)	3 (17.6, 0-35.7)	3 (8.1, 0-17)	7 (43.7, 19.4-68.0)	2 (13.3, 0-30.4)	
Mitral	47 (37.2-56.8)	8 (47.1, 23.4-70.8)	15 (40.5, 24.7-56.3)	7 (43.7, 19.4-68.0)	7 (46.7, 21.5-71.9)	
Metálica#	43 (33.3-50.5)	8 (47.1, 23.4-70.8)	14 (37.8, 22.8-52.8)	6 (37.5, 13.6-61.4)	5 (33.3, 9.5-57.1)	
Biológica	4 (2-7.8)	0	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.4)	
Aortica	45 (35.3-52.5)	9 (52.9, 29.2-76.6)	17 (45.9, 36.7-55.1)	9 (56.3, 32.0-80.6)	6 (40.0, 15-65)	0.023
Metálica#	31(22-40)	6 (35.3, 12.6-68.0)	15 (40.5, 24.7-56.3)	3 (18.8, 0-37.8)	6 (40.0, 15-65)	
Biológica	14 (6.9-20.9)	3 (17.6, 0-35.7)	2 (5.4, 0-12.7)	6 (37.5, 13.6-61.4)	0	
Ambas (todas metálicas)	8 (2.7-13.3)	1 (5.9, 0-17.1)	5 (13.5, 1.3-24.6)	0	2 (13.3, 0-30.4)	

& Piel: *s. coagulasa* negativos, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* and *enterococcus*.

* Se muestran los valores de *p* del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de *p* no reseñados no son significativos.

La proporción de válvulas metálicas fue mayor entre las mitrales (91.5%) que entre las aórticas (68.9%), siendo esta diferencia significativa (*p*=0.007).

4. Clínica

Los hemocultivos al ingreso fueron positivos en el 88.2% (IC_{95%} 73-100) de los episodios causados por *S. aureus*, el 73% (IC_{95%} 58.7-87.3) de los episodios causados por microorganismos de la piel y en el 68.8% (IC_{95%} 46.0-91.4) de los casos debidos a *S. viridans* o enterococo. Estas diferencias no resultaron significativas.

Retraso diagnóstico

Una comparación del retraso diagnóstico en cada grupo de microorganismos se muestra en la Tabla 25 y la Figura 18.

14 episodios (82.3%, IC_{95%} 64.3-100) causados por *S. aureus* se diagnosticaron en los primeros 15 días tras la aparición de los primeros síntomas, porcentaje significativamente superior en la comparación con los otros grupos (p=0.004). Los 3 episodios restantes se diagnosticaron antes del primer mes. En el análisis multivariado se asociaron a diagnóstico en menos de 15 días de forma independiente las variables endocarditis precoz (OR 3.6, IC_{95%} 1.2-11.1) y endocarditis por *S. aureus* (OR 4.2, IC_{95%} 1.1-16.5).

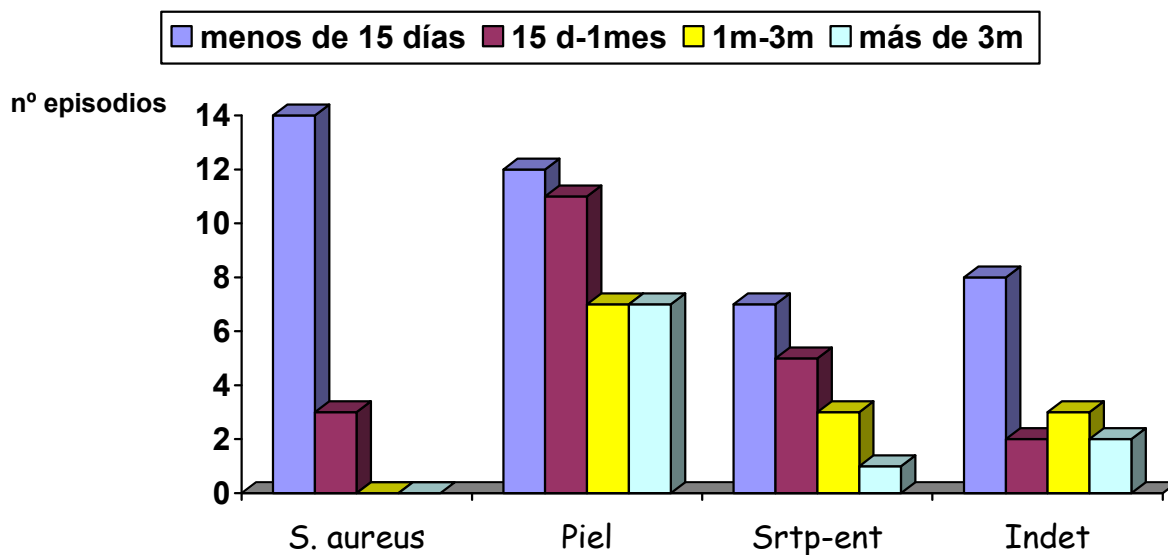
Tabla 25. Retraso en el diagnóstico de los episodios en función del microorganismo causal

Microorg.—no. (% IC _{95%})	Total N=100	<i>S. aureus</i> (N=17)	Piel (N=37)#	Strep/ent (N=16)	Indeterm (N=15)	P*
Retraso en el dx						
Menos de 15 días	51 (41.2-60.8)	14 (82.3, 64.3-100)	12 (32.4, 17.4-47.4)	7 (43.8, 19.4-68.0)	8 (53.4, 28.1-78.5)	p=0.004
Más de 15 días	49 (39.2-58.8)	3 (17.6, 0-35.7)	25 (67.6, 52.6-82.6)	9 (56.3, 32.0-80.6)	7 (46.7, 21.5-71.9)	
15 días-1 mes	19 (11.3-26.6)	3 (17.6, 0-35.7)	11 (29.7, 15-44)	5 (31.3, 8.5-54.0)	2 (13.3, 0-30.4)	
1 mes - 3 meses	18 (10.5-25.5)	0	7 (18.9, 6.2-31.5)	3 (18.8, 0-37.8)	3 (20.0, 0-40.2)	
Más de 3 meses	12 (5.6-18.4)	0	7 (18.9, 6.2-31.5)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.2)	

Piel: *s. coagulasa negativos*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* and *enterococcus*.

* Se muestran los valores de *p* del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de *p* no reseñados no son significativos.

Figura 18. Retraso en el diagnóstico de los episodios en función del microorganismo causal



Forma de presentación

Una descripción completa de las formas de presentación clínica, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos causales se muestra en la Tabla 26, y de forma gráfica en la Figura 19.

La forma de presentación clínica de la endocarditis por *S. aureus* presentó algunas diferencias frente a los otros microorganismos.

Todos los episodios causados por *S.aureus* tenían **fiebre** al inicio de la clínica, aunque no se pudieron demostrar diferencias con los otros microorganismos.

La forma de presentación clínica **fiebre y cardíaca** fue la más frecuente (47.1%, IC_{95%} 23.4-70.8), y en una proporción superior a los otros grupos de microorganismos sin alcanzar significación estadística (p=0.072). Sin embargo, no se confirmó esta asociación en el análisis multivariado donde sólo encontramos relación entre la presentación fiebre y cardíaca con infección por estafilococos (*S. aureus* y Coagulasa negativos conjuntamente) (OR 3.1, IC_{95%} 1.2- 8.0).

También existió un alto porcentaje de casos que debutaron como fiebre y neurológica (29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2), fiebre y reumatológica (23.5%, IC_{95%} 3.3-43.7) y fiebre y cutánea (23.5%, IC_{95%} 3.3-43.7). Estos porcentajes fueron superiores a los otros grupos en el análisis univariado.

Respecto a la presentación **fiebre y neurológica**, existió una importante asociación con la endocarditis por *S. aureus* en el análisis multivariado (OR 19.9, 2.9-135.5). Destaca que los episodios del grupo tardío tuvieron presentación fiebre y neurológica en 3 de 5 casos (60%, IC_{95%} 17-100) frente al sólo 1 episodio en el período precoz (12.5%, IC_{95%} 0-34.9) y 1 del intermedio (25%, IC_{95%} 0- 67.4) (p=0.074). Así, sólo la endocarditis tardía por *S. aureus* se presentó con mayor frecuencia con síntomas o signos neurológicos (OR 3.9, IC_{95%} 1.0-15.2) independientemente de la fiebre al controlar esta variable en el análisis multivariado.

La presentación **fiebre y reumatológica** no alcanzó una asociación independiente con la infección por *S. aureus* en el multivariado.

En cuanto a la presentación **fiebre y cutánea**, se vio que 2 de las 3 endocarditis por *S. aureus* sobre válvula biológica (66.7%, IC_{95%} 13.7-100) tuvieron esta forma de presentación frente a sólo 2 de 14 endocarditis sobre válvula metálica (14.3%, IC_{95%} 0-33.6) (p=0.052 para la comparación en el univariado). Por otro lado, las endocarditis tardías por *S. aureus* tuvieron presentación “fiebre y cutánea” en 3 de 5 casos (60%, IC_{95%} 17-100) por ningún caso del precoz y 1 del intermedio (25%, IC_{95%} 0- 67.4) (p=0.046), Sin embargo, en el multivariado la infección por *S. aureus* fue la única variable asociada a “fiebre y cutánea” (OR 6.1, IC_{95%} 1.4-27.8), sin encontrar asociación con el tiempo diagnóstico.

Igualmente hubo más episodios con presentación **fiebre y renal** (17.6%) y **fiebre y pulmonar** (11.8%) comparado con los demás microorganismos aunque en este caso la diferencia no fue significativa.

Finalmente, la presentación **fiebre y síndrome constitucional** sólo apareció en un caso y fue significativamente inferior a los otros grupos.

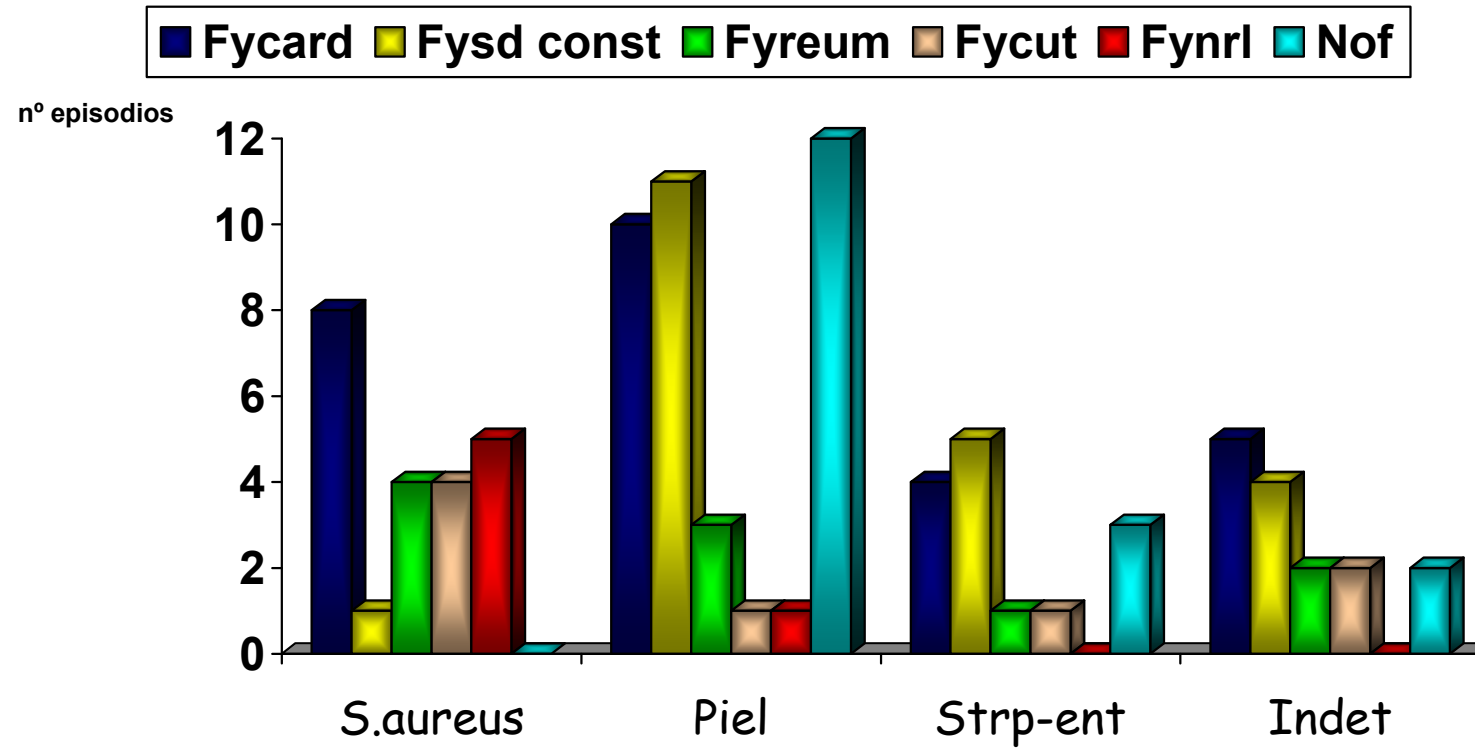
Tabla 26. Presentación clínica de los episodios en función del microorganismo causal						
Microorganismo —no.(%, IC _{95%})	Total N=100	<i>S. aureus</i> (N=17)	Piel (N=37)#	Strep/ ent (N=16)	Indeterm (N=15)	P*
Forma de presentación						
Fiebre y malestar general	81 (73.4-88.6)	17 (100)	25 (67.6, 52.6-82.6)	13 (81.3, 62.2-100)	13 (86.7, 69.6-100)	0.009
Sólo fiebre	19 (12.4-26.6)	1 (5.9, 0-17.1)	5 (13.5, 1.3-24.6)	2 (12.5, 0-16.2)	3 (20.0, 0-40.2)	0.072
Fiebre y cardíaca	29 (20.1-37.9)	8 (47.1, 23.4-70.8)	10 (27.0, 12.7-41.3)	4 (25.0, 3.8-46.2)	5 (33.4, 9.5-57.1)	
Sólo fiebre y cardíaca	18 (10.5-25.5)	5 (29.4, 7.6-51.2)	5 (13.5, 1.3-24.6)	4 (25.0, 3.8-46.2)	3 (20, 0-40.2)	0.014
Fiebre y síndrome const.	23 (14.6-31.2)	1 (5.9, 0-17.1)	11 (29.7, 15-44)	5 (31.3, 8.5-54.0)	4 (26.7, 4.2-49.2)	
Sólo fiebre y sd. const.	14 (6.9-20.9)	1 (5.9, 0-17.1)	5 (13.5, 1.3-24.6)	5 (31.3, 8.5-54.0)	1 (6.7, 0-19.3)	0.041
Fiebre y reumatológica	10 (4-16)	4 (23.5, 3.3-43.7)	3 (8.1, 0-17)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.4)	
Sólo fiebre y reumatológica	7 (2.5-12.5)	2 (11.8, 0-27.1)	3 (8.1, 0-17)	1 (6.3, 0-18.2)	1 (6.7, 0-19.3)	0.010
Fiebre y cutánea	8 (2.7-13.3)	4 (23.5, 3.3-43.7)	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.2)	
Sólo fiebre y cutánea	1 (0-2.1)	0	0	1 (6.3, 0-18.2)	0	<0.001
Fiebre y neurológica	8 (2.7-13.3)	5 (29.4, 7.6-51.2)	1 (2.7, 0-6.8)	0	0	
Sólo fiebre y neurológica	2 (0-4.7)	1 (5.9, 0-17.1)	0	0	0	
Fiebre y pulmonar	4 (2-7.8)	2 (11.8, 0-27.1)	1 (2.7, 0-6.8)	0	1 (6.7, 0-19.3)	
Sólo fiebre y pulmonar	1 (0-2.1)	1 (5.9, 0-17.1)	0	0	0	
Fiebre y renal	4 (2-7.8)	3 (17.6, 0-35.7)	0	0	1 (6.7, 0-19.3)	
Sólo fiebre y renal	1 (0-2.1)	0	0	0	1 (6.7, 0-19.3)	
Cardíaca sin fiebre	12 (5.6-18.4)	0	7 (18.9, 6.2-31.5)	2 (12.5, 0-28.7)	2 (13.3, 0-30.2)	
Sólo cardíaca	6 (1.4-10.7)	0	3 (8.1, 0-17)	0	2 (13.3, 0-30.2)	
Cardíaca y otras (sin fiebre)	6 (1.4-10.7)	0	4 (10.8, 0.8-20.8)	2 (12.5, 0-28.7)	0	
Cardíaca y síndrome const.	3 (0-6.6)	0	2 (5.4, 0-12.7)	1 (6.3, 0-18.2)	0	
Cardíaca y neurológica	2 (0-4.7)	0	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0	
Cardíaca y renal	1 (0-2.1)	0	1 (2.7, 0-6.8)	0	0	
Sd. constitucional sin fiebre	5 (0.8-9.3)	0	4 (10.8, 0.8-20.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0	
Sólo síndrome constitucional	2 (0-4.7)	0	3 (8.1, 0-17)	0	0	
Neurológica sin fiebre	6 (1.4-10.7)	0	3 (8.1, 0-17)	2 (12.5, 0-28.7)	0	
Sólo neurológica	4 (2-7.8)	0	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0	
Sólo abdominal	1 (0-2.1)	0	1 (2.7, 0-6.8)	0	0	

Los pacientes pudieron tener más de una forma de presentación

Piel: s. coagulasa negativos, Corynebacterium, Propionibacterium. Str/ent: S. viridans and enterococcus.

** Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.*

Figura 19. Distribución de las formas de presentación según el microorganismo causal



Manifestaciones clínicas al ingreso

Una descripción completa de las manifestaciones clínicas previas al ingreso, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los grupos de microorganismos se muestra en la Tabla 27, y de forma gráfica en la Figura 20.

Respecto a las **manifestaciones cardíacas**, al ingreso tuvieron disnea 9 casos (52.9%, IC_{95%} 29.2-76.6), insuficiencia cardíaca grado IV 5 (29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2) y tos 7 (41.2%, IC_{95%} 17.8-64.6). Se observó que en el período precoz las endocarditis causadas por *S.aureus* se presentaron con insuficiencia cardíaca grado III-IV en 5 de 8 casos (62.5%, IC_{95%} 28.9-96.0), frente a sólo 1 de las 4 que se diagnosticaron en el período intermedio (25%, IC_{95%} 0-67.4) y 1 de 5 en el tardío (20%, IC_{95%} 0-55) (p=0.092). Estas asociaciones no fueron significativas en el análisis multivariado.

Se apreció nuevo soplo en 6 casos (35.3%, IC_{95%} 12.6-68.0), proporción que tiende a ser inferior al grupo de piel y al de microorganismo indeterminado (p=0.085).

Dos episodios tuvieron bloqueo auriculo-ventricular al ingreso, sólo uno de alto grado.

Los **síntomas y signos neurológicos** mostraron una tendencia a ser más frecuentes que en las endocarditis por otros microorganismos: accidente cerebrovascular 4 episodios (23.5%, IC_{95%} 3.3-43.7), cefalea 3 (17.6%, IC_{95%} 0-35.7) y síndrome confusional 2 (11.8%, IC_{95%} 0-27.1).

Las **manifestaciones reumatológicas** fueron mialgias 4 episodios (23.5%, IC_{95%} 3.3-43.7), artralgias 3 (17.6%, IC_{95%} 0-35.7), lumbalgia 2 (11.8%, IC_{95%} 0-27.1) y artritis 1 (5.9%, IC_{95%} 0-17.1).

Tuvieron **lesiones cutáneas** al ingreso 5 pacientes (29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2), y **dolor abdominal** 4 (23.5%, IC_{95%} 3.3-43.7).

La proporción de **embolismos sistémicos al ingreso** (5 pacientes, 29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2), mostró una tendencia a ser superior a los microorganismos de la piel y a los de origen desconocido que no fue significativa. Los episodios del grupo tardío tuvieron embolismos sépticos al ingreso en 3 episodios (60%, IC_{95%} 17-100) frente 1 episodio en el período precoz (12.5%, IC_{95%} 0-34.9) y 1 del intermedio (25%, IC_{95%} 0- 67.4) (pNS).

No se encontró **esplenomegalia** al ingreso en ningún caso (p=0.017 en el univariado en la comparación con los otros grupos).

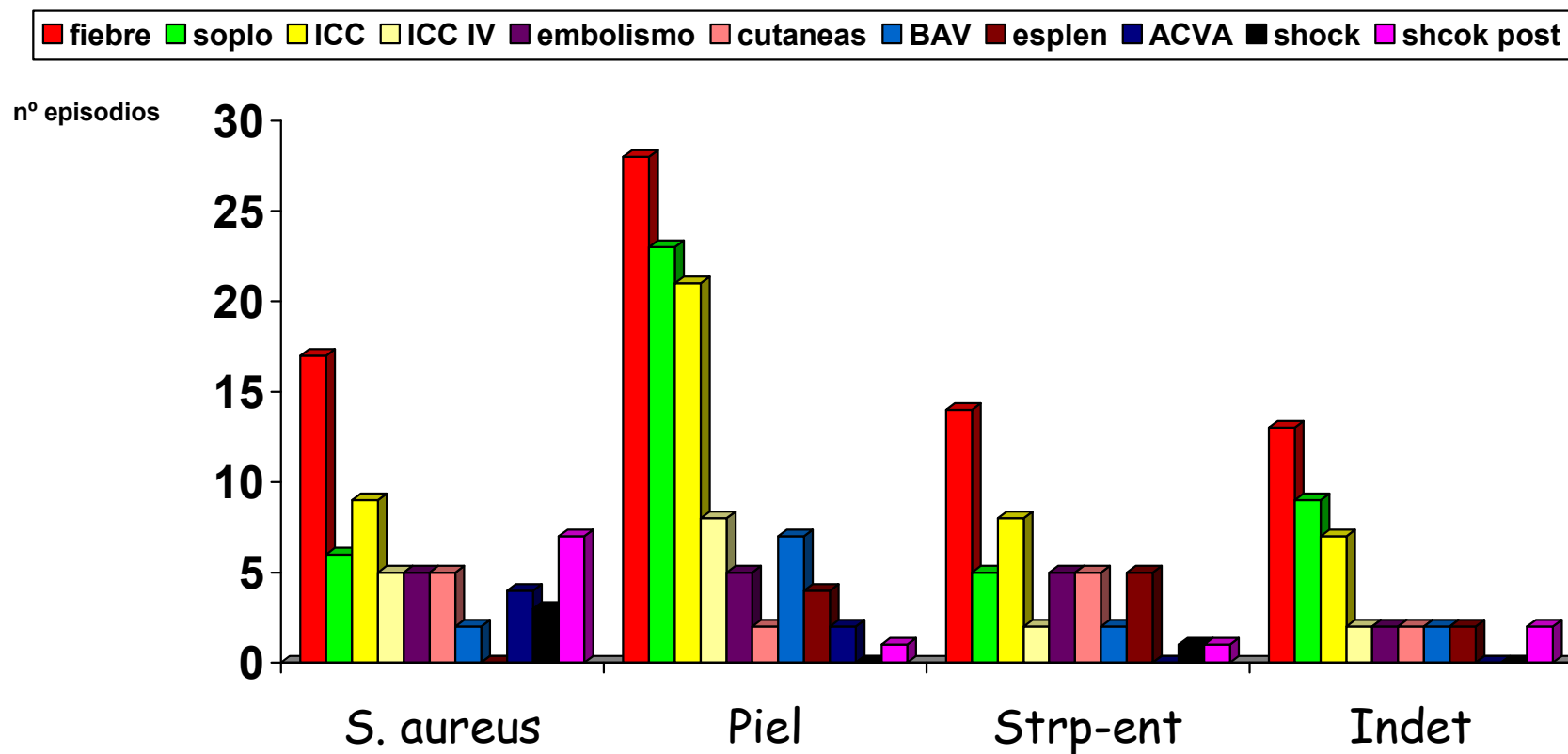
Al ingreso tenían **shock séptico** 3 episodios (17.6%, IC_{95%} 0-35.7), proporción que no alcanzó significación estadística en el análisis univariado con otros microorganismos (p=0.089). Los episodios del grupo tardío tuvieron shock séptico al ingreso en 2 episodios (40%, IC_{95%} 0-83%) por ninguno de los otros grupos (p=0.013). Sin embargo, durante el ingreso (previo al alta, a la cirugía o al exitus) desarrollaron shock séptico un total de 7 pacientes (41.2%, IC_{95%} 17.8-64.6), proporción muy superior a los demás microorganismos (p< 0.001). La infección por *S. aureus* se asoció a presencia de shock séptico antes o durante el ingreso en el multivariado (OR 6.5, IC_{95%} 1.9-21.7, p=0.002).

Tabla 27 . Manifestaciones clínicas al ingreso en función del microorganismo causal							
	Tiempo dx—no. (%, IC _{95%})	Total N=100	<i>S. aureus</i> (N=17)	Piel (N=37)#	Strep/ent (N=16)	Indeterm (N=15)	P*
Manifestaciones clínicas							
Fiebre	85 (78.1-91.9)	17 (100)	28 (75.7, 67.9-83.5)	14 (87.5, 71.3-100)	13 (86.7, 69.6-100)		
Nuevo soplo	51 (41.2-60.8)	6 (35.3, 12.6-68.0)	23 (62.1, 47.1-77.1)	5 (31.3, 8.5-54)	9 (60, 45-85)	0.085	
Disnea	49 (59.8-58.8)	9 (52.9, 29.2-76.6)	21 (56.8, 40.8-72.8)	8 (50, 25.5-75.5)	7 (46.7, 21.5-71.9)		
I	53 (43.2-62.8)	9 (52.9, 29.2-76.6)	17 (45.9, 36.7-55.1)	9 (56.3, 32-80.6)	8 (53.4, 28.1-78.5)		
II	11 (4.9-17.1)	1 (5.9, 0-17.1)	6 (16.2, 4.0-28.2)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.4)		
III	16 (9-23)	2 (11.8, 0-27.1)	6 (16.2, 4.0-28.2)	4 (25.0, 3.8-46.2)	3 (20.0, 0-40.2)		
IV	19 (11.3-26.6)	5 (29.4, 7.6-51.2)	8 (21.6, 8.3-34.9)	2 (12.5, 0-28.7)	2 (13.3, 0-30.4)		
Tiritona franca	42 (32.2-49.5)	8 (47.1, 23.4-70.8)	14 (37.8, 23.9-52.9)	8 (50, 25.5-75.5)	5 (33.4, 9.5-57.1)		
Tos	25 (16.5-33.5)	7 (41.2, 17.8-64.6)	9 (24.3, 16.5-32.1)	4 (25.0, 3.8-46.2)	4 (26.7, 4.2-49.2)		
Mialgia	19 (11.3-26.6)	4 (23.5, 3.3-43.7)	4 (10.8, 0.8-20.8)	6 (37.5, 13.6-61.4)	4 (26.7, 4.2-49.2)	0.060	
Embolismo sistémico	17 (9.7-24.3)	5 (29.4, 7.6-51.2)	5 (13.5, 1.3-24.6)	5 (31.3, 8.5-54.0)	2 (13.3, 0-30.4)		
Lesiones cutáneas	15 (8-22)	5 (29.4, 7.6-51.2)	2 (5.4, 0-12.7)	5 (31.3, 8.5-54.0)	2 (13.3, 0-30.4)		
Hemorragicas	9 (3.6-15.1)	4 (23.5, 3.3-43.7)	0	4 (25.0, 3.8-46.2)	1 (6.7, 0-19.3)	0.044	
Janeway	4 (2-7.8)	0	0	2 (12.5, 0-28.7)	1 (6.7, 0-19.3)		
Nodulares	3 (0-6.6)	1 (5.9, 0-17.1)	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0		
Necroticas	2 (0-4.7)	1 (5.9, 0-17.1)	1 (2.7, 0-6.8)	0	0		
Artralgia	15 (8-22)	3 (17.6, 0-35.7)	5 (13.5, 1.3-24.6)	4 (25.0, 3.8-46.2)	1 (6.7, 0-19.3)		
Bloqueo AV	14 (6.9-20.9)	2 (11.8, 0-27.1)	7 (18.9, 6.2-31.5)	2 (12.5, 0-28.7)	2 (13.3, 0-30.4)		
Primer grado	9 (3.6-15.1)	1 (5.9, 0-17.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	2 (12.5, 0-28.7)	1 (6.7, 0-19.3)		
2º-3º grado	5 (0.8-9.3)	1 (5.9, 0-17.1)	3 (8.1, 0-17)	0	1 (6.7, 0-19.3)		
Esplenomegalia	12 (5.6-18.4)	0	4 (10.8, 0.8-20.8)	5 (31.3, 8.5-54.0)	2 (13.3, 0-30.4)	0.017	
Ins. Renal	12 (5.6-18.4)	5 (29.4, 7.6-51.2)	3 (8.1, 0-17)	0	0		
ACVA	9 (3.6-15.1)	4 (23.5, 3.3-43.7)	2 (5.4, 0-12.7)	0	0		
Lumbalgia	8 (2.7-13.3)	2 (11.8, 0-27.1)	1 (2.7, 0-6.8)	2 (12.5, 0-28.7)	3 (20.0, 0-40.2)	0.027	
Hematuria	8 (2.7-13.3)	3 (17.6, 0-35.7)	0	4 (25.0, 3.8-46.2)	0		
Dolor abd.	8 (2.7-13.3)	4 (23.5, 3.3-43.7)	1 (2.7, 0-6.8)	0	0		
Cefalea	6 (1.4-10.7)	3 (17.6, 0-35.7)	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	0	0.013	
Shock séptico	5 (0.8-9.3)	3 (17.6, 0-35.7)	0	1 (6.3, 0-18.2)	0	0.089	
Shock séptico tras ingreso	15 (8-22)	7 (41.2, 17.8-64.6)	1 (2.7, 0-6.8)	1 (6.3, 0-18.2)	2 (13.3, 0-30.4)	<0.001	
Sd confusional	4 (2-7.8)	2 (11.8, 0-27.1)	0	0	0	0.053	
Artritis	3 (0-6.6)	1 (5.9, 0-17.1)	0	0	2 (13.3, 0-30.4)	0.031	
Microhematuria	43 (33.3-50.5)	8 (47.1, 23.4-70.8)	12 (32.4, 17.4-47.4)	8 (50, 25.5-75.5)	8 (53.4, 28.1-78.5)		
Piuria	25 (16.5-33.5)	4 (23.5, 3.3-43.7)	9 (24.3, 16.5-32.1)	5 (31.3, 8.5-54.0)	5 (33.4, 9.5-57.1)		
Proteinuria	22 (13.9-30.1)	6 (35.3, 12.6-68.0)	4 (10.8, 0.8-20.8)	4 (25.0, 3.8-46.2)	6 (40.0, 15-65)		
Bacteriuria	12 (5.6-18.4)	2 (11.8, 0-27.1)	6 (16.2, 4.0-28.2)	0	2 (13.3, 0-30.4)		

Piel: *s. coagulasa negativos, Corynebacterium, Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* and enterococcus.

* Se muestran los valores de *p* del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de *p* no reseñados no son significativos.

Figura 20. Manifestaciones clínicas más significativas al ingreso en cada período de tiempo diagnóstico.



Diferencias en la clínica de la endocarditis por *S. aureus* precoz y tardía

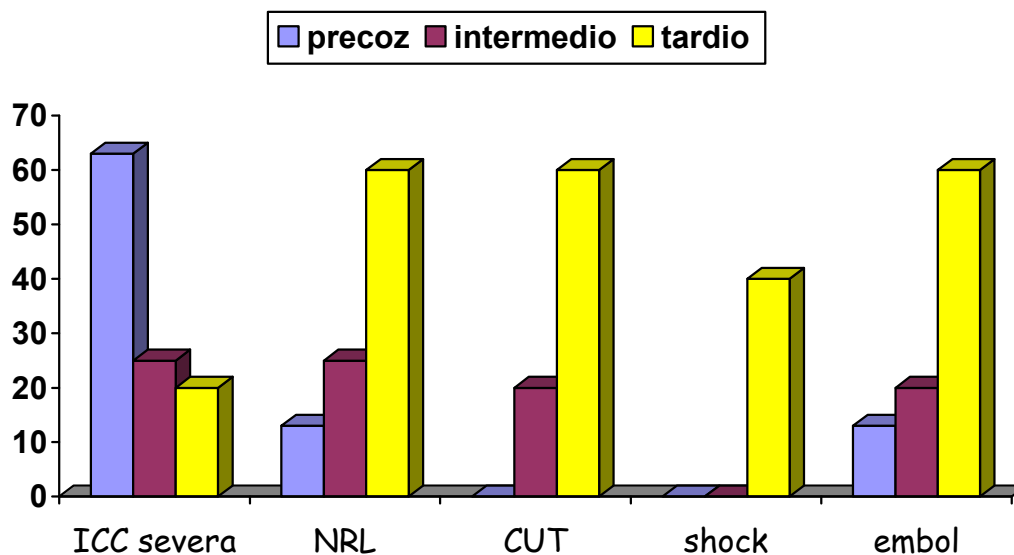
Se muestran en la Tabla 28 y la Figura 21 las diferencias más significativas en las manifestaciones clínicas de las endocarditis por *S. aureus* en ambos periodos.

Destacamos que la endocarditis tardía causada por *S. aureus* presentó la clínica más virulenta de todos los grupos. Se presentaron como fiebre y neurológica 3 episodios, fiebre y cutánea 3 episodios y fiebre y renal 2. Tuvieron cefalea 3, delirio y síndrome confusional 2, shock séptico 3, embolismos sépticos 3, insuficiencia renal previa al ingreso 3 y hematuria macroscópica 2.

Sin embargo, en la endocarditis precoz por *S. aureus* predominó de clínica cardíaca, ya que tuvo el porcentaje más alto de episodios con extensión perivalvular de la infección (75%, IC_{95%} 45-100) y de dehiscencia de prótesis (88%, IC_{95%} 60-100).

Tabla 28 . Comparación de las características clínicas de *S. aureus* precoz y tardía

Microorganismo —no.(%, IC _{95%})	Total (N=100)	<i>S.aureus</i> precoz (N=8)	<i>S.aureus</i> tardío (N=5)	P
Características clínicas				
Formas de presentación:				
Fiebre y cardíaca	29 (20-38)	5 (63, 29-96)	1 (20, 0- 66)	0.135
Fiebre y neurológica	8 (3-13)	1 (13, 0-35)	3 (60, 17-100)	0.071
Fiebre y cutánea	8 (3-13)	0	3 (60, 17-100)	0.012
Fiebre y renal	4 (2-8)	0	2 (40, 0- 83)	0.052
Insuficiencia cardíaca III-IV	35 (25-46)	5 (63, 29-96)	1 (20, 0-66)	0.135
Cefalea	6 (1.4-10.7)	0	3 (60, 17-100)	0.012
Sd. confusional	4 (2-7.8)	0	2 (40, 0-83)	0.052
Hematuria franca	8 (3-13)	0	2 (40, 0-83)	0.067
Shock séptico al ingreso	5 (0.8-9.3)	0	3 (60, 17-100)	0.012
Insuficiencia renal al ingreso	12 (6-18)	0	3 (60, 17-100)	0.012
Embolismo sistémico	17 (10-24)	1 (13,0-36)	3 (60, 17-100)	0.071
Extensión perianular		6 (75, 45-100)	2 (40, 0-83)	0.207
Dehiscencia prótesis		7 (88, 60-100)	3 (60, 17-100)	0.252

Figura 21. Diferencias en la clínica de *S.aureus* en función del tiempo diagnóstico (%)

5. Ecocardiografía

Una descripción de los hallazgos ecocardiográficos de la endocarditis protésica por *S. aureus* y su comparación con otros microorganismos se muestra en la Tabla 29 y de forma gráfica en la Figura 22.

Hallazgo y tamaño de las vegetaciones

Sólo 3 endocarditis por *S. aureus* (17.6%, IC_{95%} 0-35.7) no tenían vegetación y en otros 3 el tamaño de la misma fue menor de 10mm, proporciones significativamente inferiores en el análisis univariado con el resto de grupos (p=0.025). Por otro lado, en 8 episodios (47.1%, IC_{95%} 23.4-52.9) se encontraron vegetaciones entre 10 y 19mm y en 2 mayores de 20mm. Sin embargo esta asociación no fue significativa al ajustarla en el análisis multivariado.

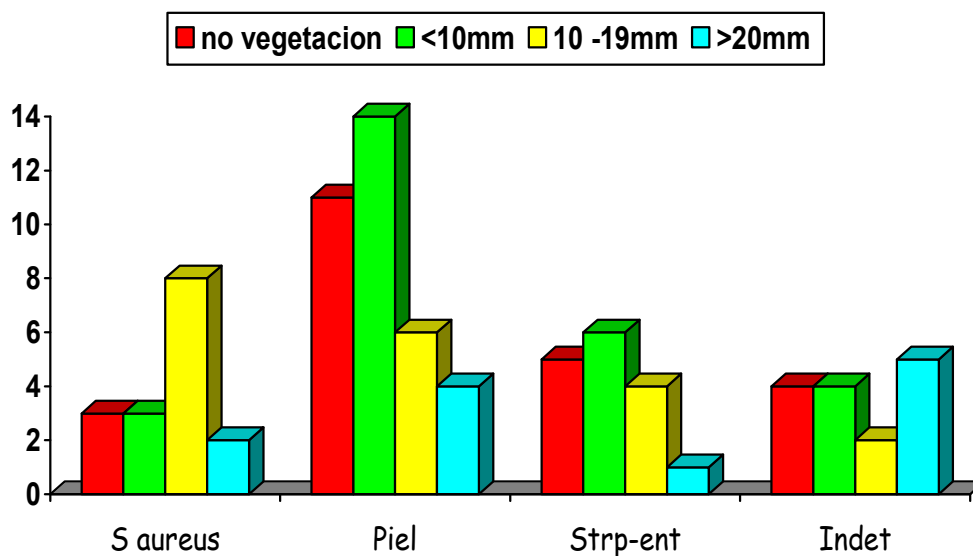
Tabla 29. Hallazgos ecocardiográficos en función del microorganismo causal						
Tiempo diagnóstico—no (%, IC95%)	Total N=100	<i>S.aureus</i> (N=17)	Piel# (n=37)	Str/ent (n=16)	Indeterm (n=15)	P*
Hallazgos ecocardiografía						
Hallazgo de vegetación						
No vegetación	27 (18.3-35.6)	3 (17.6, 0-35.7)	11 (29.7, 15-44)	5 (31.3, 8.5-54.0)	4 (26.7, 4.2-49.2)	0.025&
Sí vegetación	73 (64.3- 81.7)	14 (82.4, 64.3-100)	26 (70.3, 5.6-85)	11 (68.8, 46-91.4)	11 (73.3, 4.2-49.2)	
< 10 mm&	29 (20.1-37.9)	3 (17.6, 0-35.7)	14 (37.8, 23.9-52.9)	6 (37.5, 13.6-61.4)	4 (26.7, 4.2-49.2)	
10-19 mm	26 (17.4-34.6)	8 (47.1, 23.4-70.8)	6 (16.2, 4.0-28.2)	4 (25.0, 3.8-46.2)	2 (13.4, 0-30.4)	
≥ 20 mm	14 (6.9-20.9)	2 (11.8, 0-27.1)	4 (10.8, 0.8-20.8)	1 (6.3, 0-18.2)	5 (33.4, 9.5-57.1)	
Desconocido	4 (2-7.8)	1 (5.8, 0-17.1)	2 (5.4, 0-12.7)	0	0	0.094
Extensión perianular	47 (37.2-56.8)	8 (47.1, 23.4-70.8)	20 (54.1, 44.9-63.3)	5 (31.3, 8.5-54.0)	8 (53.3, 28.1-78.5)	
Absceso	29 (20.1-37.9)	4 (23.5, 3.3-43.7)	15 (40.5, 24.7-56.3)	3 (18.8, 0-37.8)	4 (26.7, 4.2-49.2)	
Pseudoaneurisma	17 (9.7-24.3)	4 (23.5, 3.3-43.7)	4 (10.8, 0.8-20.8)	3 (18.8, 0-37.8)	4 (26.7, 4.2-49.2)	0.074
Fístula	7 (2.5-12.5)	0	6 (16.2, 4.0-28.2)	0	0	
Dehiscencia protésica	36 (26.6-47.4)	5 (29.4, 7.6-51.2)	17 (45.9, 36.7-55.1)	4 (25.0, 3.8-46.2)	6 (40.0, 15-65)	

Piel: *s. coagulasa* negativos, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str&ent: *S. viridans* and *enterococcus*.

* Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

& Se muestra el valor de p del análisis univariado entre el grupo de más de 10mm vs menos de 10mm.

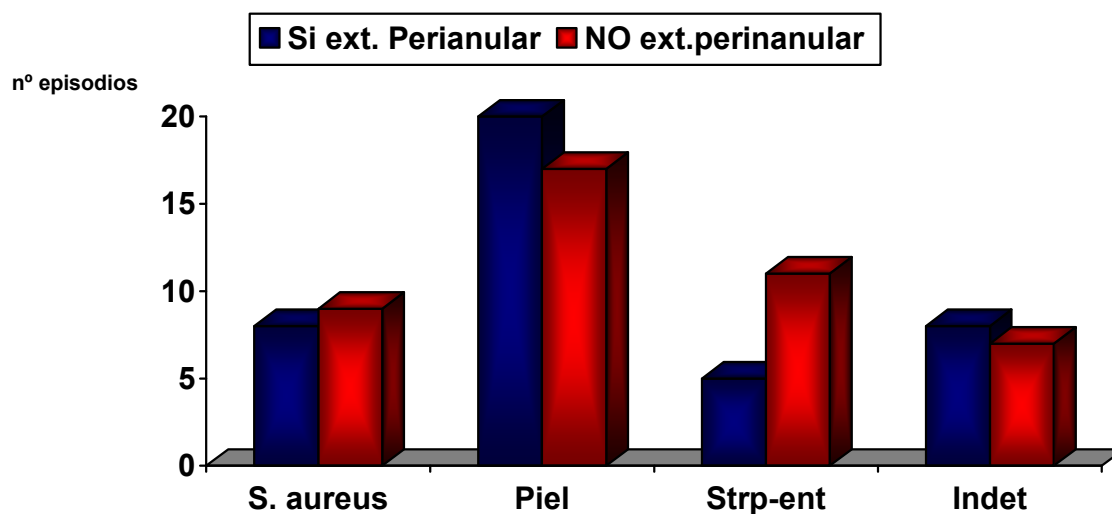
Figura 22. Distribución de los episodios en función del tamaño de las vegetaciones y del microorganismo causal



Extensión perivalvular de la infección

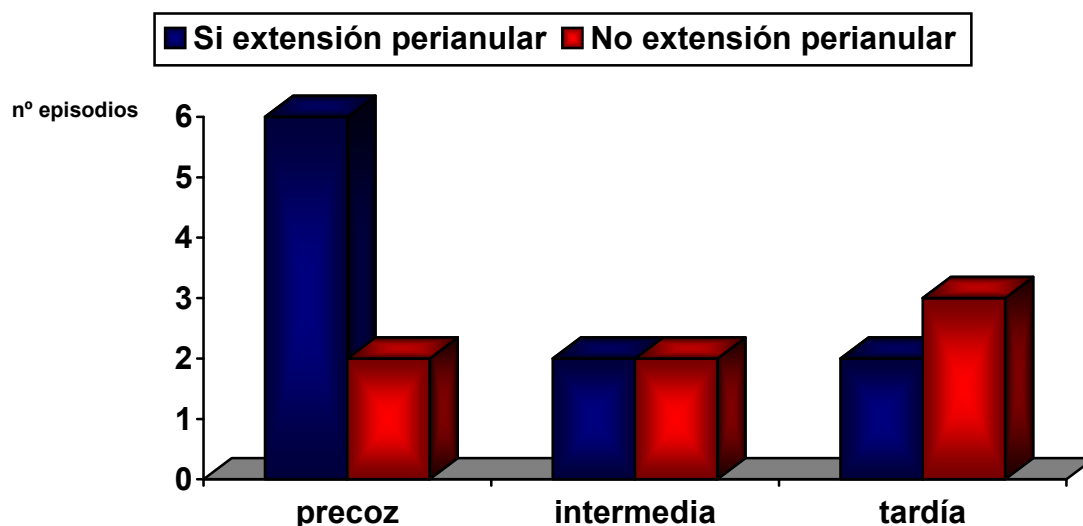
En la Figura 23 vemos el número de episodios que hicieron esta complicación en función del microorganismo causal.

Figura 23. Asociación de la extensión perianular de la infección el microorganismo de la endocarditis



Un total de 10 endocarditis por *S. aureus* se complicaron con extensión perianular de la infección (58.8%, IC_{95%} 35.4-84.2), en la mitad de los casos se identificó absceso y en la otra mitad pseudoaneurisma. El 60% de los episodios por *S.aureus* con esta complicación pertenecen al período precoz (Figura 24). Así, en el análisis multivariado de las endocarditis causadas por *S.aureus*, la infección por *S. aureus* fue factor predictor de extensión perianular de la endocarditis precoz (OR 14.5, IC 1.2-172.9) pero no de la intermedia ni la tardía.

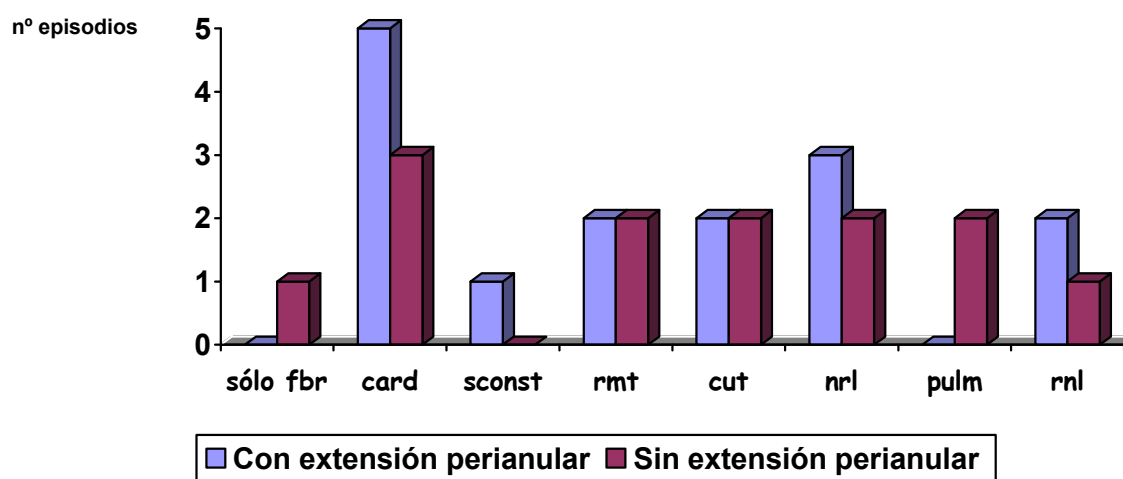
Figura 24. Asociación entre la aparición de complicación perivalvular en la endocarditis por *S. aureus* en función del tiempo diagnóstico.



De los 10 episodios causados por *S. aureus* con infección perivalvular, 9 (90%, IC_{95%} 71.4-100) ocurrieron cuando existía afectación de la válvula aórtica, tanto si era biológica como metálica, frente a sólo 1 caso en posición mitral (10%, IC_{95%} 0-29.6)(p=0.007). De hecho, como ya hemos citado, en el análisis multivariado global de todos los episodios, se encontró que tuvieron mayor riesgo de complicación perivalvular los pacientes con localización aórtica (OR 2.8, 1.3-6.1, p=0.008) independientemente del microorganismo causal.

Se analizó si existía alguna diferencia en la forma de presentación clínica entre las endocarditis causadas por *S.aureus* que produjeron extensión perianular de la infección y las que no presentaron esta complicación, sin objetivarse diferencias significativas (Figura 25). Así, en el análisis multivariado ninguna variable clínica fue predictora de extensión perianular de la infección ni de dehiscencia protésica en la endocarditis por *S. aureus*.

Figura 25. Comparación entre la presentación clínica de los episodios causados por *S.aureus* que tuvieron complicación perianular y los que no la tuvieron. Todos los episodios se presentaron con fiebre.



Sólo fbr: presentación clínica como fiebre aislada; *card*: presentación cardíaca, *sconst*: presentación como síndrome constitucional, *rmt*: presentación reumatológica; *cut*: presentación cutánea; *nrl*: presentación neurológica; *pulm*: presentación pulmonar, *rnl*: presentación renal.

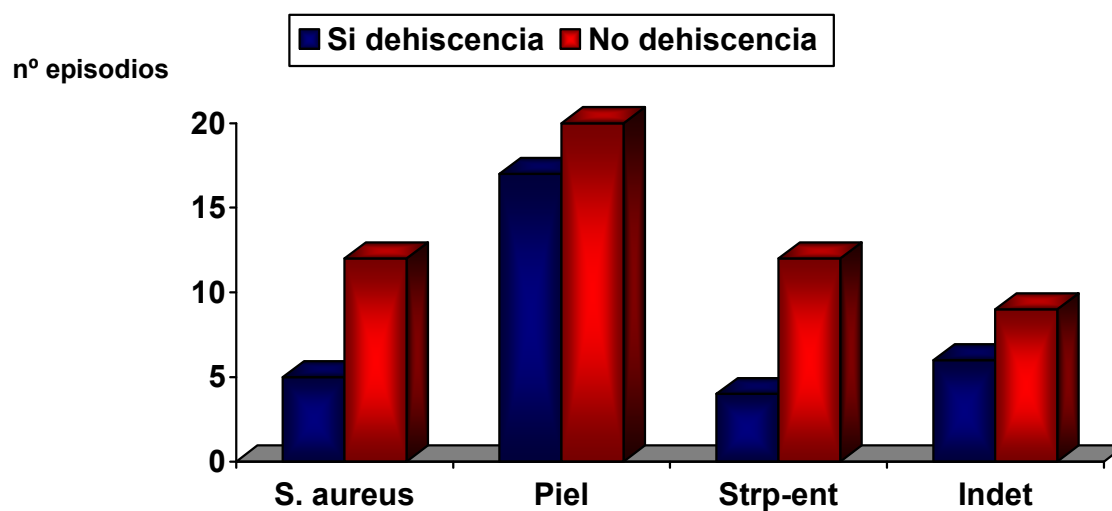
Dehiscencia protésica

En la Figura 26 vemos la proporción de episodios que hicieron esta complicación en función del microorganismo causal.

De todos los episodios de endocarditis por *S. aureus* se objetivó dehiscencia de prótesis en 5 (29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2) sin encontrar diferencias en función del tiempo diagnóstico.

No se encontró asociación entre la infección por *S. aureus* y la presencia de dehiscencia.

Figura 26 . Asociación de la presencia de dehiscencia con el microorganismo causal de la endocarditis



6. Cirugía

Una descripción completa de las indicaciones quirúrgicas y los pacientes operados, con los porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%, así como la comparación entre los grupos de microorganismos se muestra en la Tabla 30 y la Figura 27.

Figura 27. Cirugía en función del microorganismo (nº episodios)

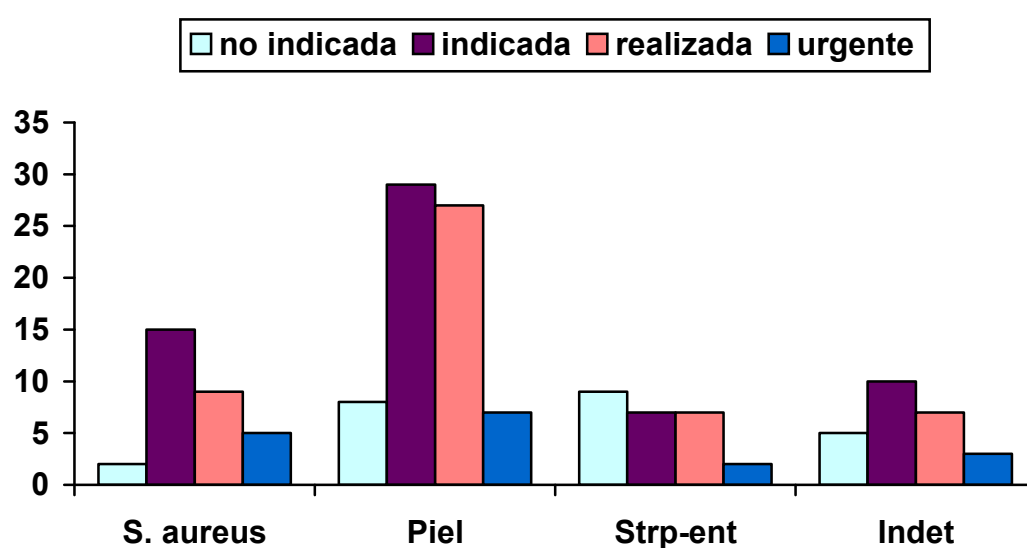


Tabla 30. Cirugía en función del microorganismo causal						
Microorg.—no (% , IC_{95%})	Total	<i>S.aureus</i>	Piel#	Str/ent	Indeterm	P*
Cirugía	N=100	(N=17)	(n=37)	(n=16)	(n=15)	
Realizada	58 (48.4-67)	9 (52.9, 29.2-76.6)	27 (73.0, 58.7-87.3)	7 (43.8, 19.4-68.0)	7 (46.7, 21.5-71.9)	p=0.025
Urgente	20 (12.2-27.8)	5 (29.4, 7.6-51.2)	7 (18.9, 6.2-31.5)	2 (12.5, 0-28.7)	3 (20, 0-40.2)	
Indicada	71 (60.7-81.3)	15 (88.2, 73-100)	29 (78.4, 65.1-91.7)	7 (43.8, 19.4-68.0)	10 (66.7, 9.5-57.1)	p=0.077
Sólo una indicación quirúrgica	30 (19.8-40.3)	2 (11.8, 0-27.1)	15 (40.5, 24.7-56.3)	5 (31.3, 8.5-54.0)	3 (20.0, 0-40.2)	p=0.084
Dos indicaciones quirúrgicas	26 (17.4-34.6)	4 (23.5, 3.3-43.7)	12 (32.4, 17.4-47.4)	2 (12.5, 0-28.7)	6 (40.0, 15-65)	p=0.066
Tres o más IQ	15 (8-22)	9 (52.9, 29.2-76.6)	2 (5.4, 0-12.7)	0	1 (6.7, 0-19.3)	p<0.001
Indicaciones						
Insuficiencia cardíaca (IC)	41 (31.4-50.6)	9 (52.9, 29.2-76.6)	20 (54.1, 44.9-63.3)	2 (12.5, 0-28.7)	5 (33.4, 9.5-57.1)	p=0.037
Unica indicación IC	17 (9.7-24.3)	2 (11.8, 0-27.1)	11 (29.7, 15-44)	2 (12.5, 0-28.7)	1 (6.7, 0-19.3)	p=0.022
Extensión perianular	30 (19.8-40.3)	9 (52.9, 29.2-76.6)	12 (32.4, 17.4-47.4)	3 (18.8, 0-37.8)	3 (20, 0-40.2)	
Infección persistente	25 (16.5-33.5)	10 (58.8, 35.4-82.2)	7 (18.9, 6.2-31.5)	0	5 (33.4, 9.5-57.1)	p=0.014
Microorganismo	13 (6.4-19.6)	7 (41.2, 17.8-64.6)	1 (2.7, 0-6.8)	0	0	p<0.001
Disfunción valvular sin IC	12 (5.6-18.4)	0	2 (5.4, 0-12.7)	3 (18.8, 0-37.8)	4 (26.7, 4.2-49.2)	p=0.040
Embolismo	12 (5.6-18.4)	6 (35.3, 12.6-68.0)	2 (5.4, 0-12.7)	0	0	p=0.034

Piel: *s. coagulasa negativos, Corynebacterium, Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans and enterococcus*.

* Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

IQ: indicaciones quirúrgicas

Se indicó la cirugía en 15 episodios de endocarditis por *S. aureus* (88.2%, IC_{95%} 73-100), proporción que tiende a ser superior a los otros grupos de microorganismos (p=0.077). Sin embargo, sólo se operaron 9 (52.9%, IC_{95%} 29.2-76.6), en todos los casos no operados con indicación de cirugía fue por mala situación clínica de los pacientes. La cirugía fue urgente en 5 episodios (29.4%, IC_{95%} 7.6-51.2).

La presencia de infección persistente fue la indicación de cirugía en 10 episodios (58.8%, IC_{95%} 35.4-82.2) (proporción superior a los otros grupos, p=0.014), la insuficiencia cardíaca en 9 (52.9%, IC_{95%} 29.2-76.6), la extensión perianular de la infección en otros 9 (52.9%, IC_{95%} 29.2-76.6) y la presencia de embolismo único o múltiple en 6 (35.3%, IC_{95%} 12.6-68.0) proporción superior a otros microorganismos, p=0.034).

Existieron tres o más indicaciones para la cirugía en 9 pacientes (53%, IC_{95%} 29.2-76.6), proporción superior a otros microorganismos (p<0.001).

Se buscó si existía en las endocarditis por *S. aureus* alguna asociación entre las diferentes variables y la cirugía.

Así, en el análisis univariado se encontró que se operaron una proporción mayor de varones (6 de 7, 85.7%, IC_{95%} 59.8-100) que de mujeres (3 de 10, 30%, IC_{95%} 1.6-28.4), independientemente de la localización de la válvula (p=0.024).

Mientras que los 3 episodios sobre válvula biológica se operaron, sólo pudieron operarse el 6 de los 14 sobre válvulas metálicas (42.9%, IC_{95%} 17-78.8) (p=0.072) a pesar de que tenían indicación quirúrgica 12 (85.7%, IC_{95%} 67.4-100).

Al ingreso habían tenido ictus 4 episodios, los dos episodios isquémicos no fueron invalidantes, pudieron operarse y no murieron durante el ingreso, los otros dos fueron hemorrágicos, invalidantes y murieron sin operarse a pesar de tener indicación de cirugía.

Se operaron 3 de los 5 casos (60%, IC_{95%} 17-100) con dehiscencia frente al 50% (IC_{95%} 22.7-78.3) sin esta complicación (p=NS). Respecto a los episodios con infección perivalvular,

se operaron 7 de los 10 (70.0%, IC_{95%} 41.6-98.4) por sólo 2 de los 7 (28.6%, IC_{95%} 0-62.1) sin ella (p=0.092).

En el análisis multivariado de las endocarditis por *S. aureus* ninguna variable se asoció a la realización de cirugía, aunque la presencia de infección perivalvular tuvo OR 8.75 (IC_{95%} 0.9-84.8)(p=0.061).

7. Mortalidad

Se muestra una comparación de la mortalidad por microorganismos con sus intervalos de confianza en la Figura 28 y la Tabla 31.

En total murieron durante el ingreso 9 pacientes con endocarditis por *S.aureus* (52.9%, IC_{95%} 29.2-76.6), proporción que tiende a ser superior al resto de microorganismos (p=0.089).

De los 15 que tenían indicación quirúrgica murieron 8 (53.3%, IC_{95%} 28.1-78.5), proporción similar a los otros grupos.

De los 2 que no tenían indicación quirúrgica murió 1 (50%, IC_{95%} 0-100). Esta proporción es muy superior a la del resto de grupos pero al tratarse de sólo dos pacientes no alcanzó significación estadística.

De los 6 pacientes que tenían indicación de cirugía y no se operaron murieron 5 durante el ingreso (83.3%, IC_{95%} 53.3-100), el paciente que sobrevivió sólo tenía como única indicación para la cirugía el germen causal. De los 9 pacientes operados fallecieron 3 (33.3%, IC_{95%} 2.6-64.0), en los 3 casos había absceso. De los 5 operados urgentes murió 1 (20%, IC_{95%} 0-55.6).

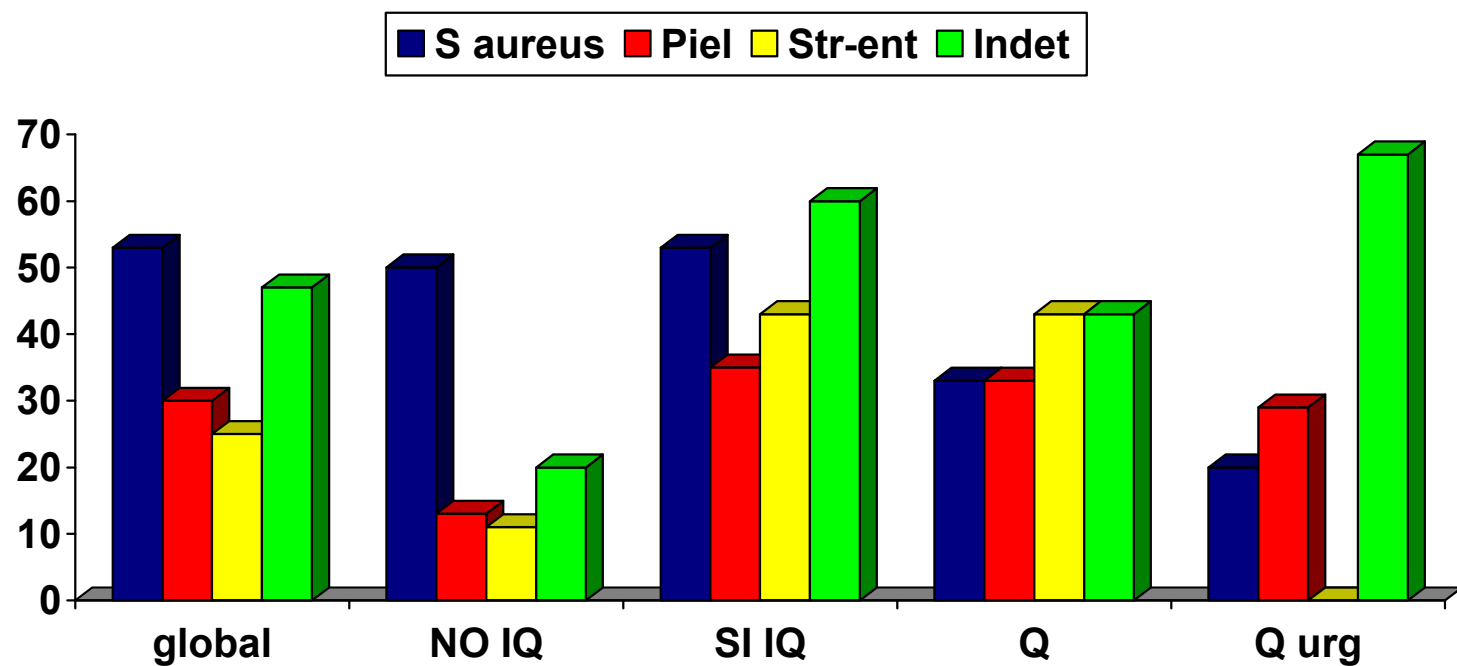
En el análisis multivariado de las endocarditis por *S. aureus*, ninguna variable se pudo asociar a mayor supervivencia.

Tabla 31. Mortalidad de los episodios en función del microorganismo causal	Total (N=100)	<i>S.aureus</i> (N=17)	Piel# (n=37)	Str/ent (n=16)	Indeterm (n=15)	P*
Mortalidad global	35.0 (25.7-44.3)	52.9 (29.2-76.6)	29.7 (15-44)	25.0 (3.8-46.2)	46.7 (21.5-71.9)	
Mortalidad pacientes sin indicación quirúrgica	20.0 (5.5-34.6)	50 (0-100)	12.5 (0-35.4)	11.1 (0-31.6)	20 (0-55.6)	
Mortalidad pacientes con indicación quirúrgica	43.7 (32.2-55.2)	53.3 (28.1-78.5)	34.5 (17.2-51.8)	42.9 (6.3-79.5)	60 (29.6-90.4)	
Mortalidad pacientes operados	32.8 (21.2-44.4)	33.3 (2.6-64.0)	33.3 (15.5-41.1)	42.9 (6.3-79.5)	42.9 (6.3-79.5)	
Mortalidad pacientes operados urgentes	30.0 (10-50)	20 (0-55.6)	28.6 (0-62.1)	0	66.7 (13.4-100)	0.060
Mortalidad pac.con indicación quirúrgica no operados	92.3 (77.8)	83.3 (53.3-100)	50 (0-100)	-	100	
Unica indicación insuficiencia cardiaca	17.6 (0-35.7)	50 (0-100)	18.2 (0-41.0)	0	0	
Sólo una indicación quirúrgica	16.7 (3.4-30)	50 (0-100)	6.7 (0-19.4)	20 (0-55.6)	0	
Dos indicaciones quirúrgicas	50 (30.8-69.2)	25 (0-67.4)	58.3 (30.4-86.2)	100	83.3 (53.5-100)	
Tres o más indicaciones quirúrgicas	86.7 (69.5-100)	66.7 (35.9-97.4)	100	0	100	0.003

Piel: *s. coagulasa negativos*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. Str/ent: *S. viridans* and *enterococcus*.

* Se muestran los valores de p del análisis univariado de cada variable para las cuatro categorías. Los valores de p no reseñados no son significativos.

Figura 28. Comparación entre los porcentajes de mortalidad global, mortalidad de los pacientes sin indicación quirúrgica (NO IQ), los pacientes con indicación quirúrgica (SI IQ), los pacientes operados (Q) y los pacientes con cirugía urgente (Q urg) en función del microorganismo causal.



Las causas de muerte en función del microorganismo causal se muestran en la Tabla 32.

4 de los 9 (44.4%, IC_{95%} 12.5-76.3) pacientes con endocarditis por *S. aureus* murieron por shock, proporción superior al resto de microorganismos (p=0.004).

Tabla 32. Causas de muerte en función del tiempo diagnóstico

Nº episodios	Total	<i>S. aureus</i>	Piel	Str/ent	Indeterm.
Fallo multiorgánico	9	4	1	2	2
No salir de bomba	9	1	4	1	2
Fibrilación ventricular	7	1	4	0	0
Sepsis	3	1	0	1	1
ACVA	3	2	0	0	0
Dehiscencia	2	0	1	0	1
EAP	1	0	0	1	0
Isquemia intestinal	1	0	1	0	0

ENDOCARDITIS POR MICROORGANISMOS DE LA PIEL

1. Tiempo diagnóstico

Los microorganismos de la piel supusieron el 64.1% (IC_{95%} 49.0-81.0) del total de microorganismos de endocarditis intermedias. Como ya hemos citado, en el análisis multivariado, se encontró asociación entre los microorganismos de la piel y la endocarditis intermedia (OR 4.7, IC_{95%} 1.9-11.4).

Igualmente, el 60.7% (IC_{95%} 42.7-78.7) del total de endocarditis causadas por estafilococos coagulasa negativos se diagnosticaron en el período intermedio, frente al 25% (IC_{95%} 9.0-41.0) en el período precoz y el 14.3% (IC_{95%} 1.0-27.6) en el tardío (p=0.006) (Figura 5).

2. Epidemiología

La edad media fue de 60.5 años, rango 32-83, de los cuales el 54.1% (IC_{95%} 44.9-63.3) eran varones. Habían tenido endocarditis previa 4 episodios (10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8) (Tabla 21).

Entre los factores desencadenantes (Tabla 22) destaca que en 13 episodios (35.1 %, IC_{95%} 19.8-50.6) el único factor identificado era la cirugía de sustitución valvular en el último año, proporción significativamente superior al resto de microorganismos en el análisis univariado (p=0.010). Esta proporción es mayor entre los episodios en los que se infectó la válvula aórtica metálica (50%, IC_{95%} 28.0-72.0 vs 17.6%, IC_{95%} 0-35.8 de localización mitral). Además no se encontró factor desencadenante en otros 7 episodios (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5). Otros factores fueron la presencia de catéteres en 7 casos (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5) y la manipulación dental en 4 (10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8).

No tenían enfermedad de base 24 episodios (64.9, IC_{95%} 49.4-80.2). Entre los pacientes que tenían la anemia crónica fue la más frecuente (6 pacientes, 16.2%, IC_{95%} 4.0-28.2), seguido de insuficiencia renal crónica (3 pacientes, 8.1%, IC_{95%} 0-17) (Tabla 23).

3. Localización de la endocarditis

Una descripción completa del número de válvulas afectas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos se muestra en la Tabla 24.

34 episodios (91.9%, IC_{95%} 83.1-100) ocurrieron sobre prótesis metálicas, proporción superior al resto de microorganismos en el análisis univariado. Sólo 3 de las endocarditis sobre válvulas biológicas fueron causadas por microorganismos de la piel (16.7%, IC_{95%} 0-34.1).

Las válvulas más frecuentemente afectadas fueron prótesis aórticas metálicas en 15 casos (40.5%, IC_{95%} 24.7-56.3) y mitral metálica en 14 (37.8, IC_{95%} 22.8-52.8). Sin embargo, 13 de los 17 episodios ocurridos en mujeres estaban en posición mitral (76.5%, IC_{95%} 56.3-96.7) mientras que 12 de los 20 varones eran válvulas aórticas metálicas (60%, IC_{95%} 38.5-81.5)(p=0.008).

Las endocarditis por microorganismos de la piel se produjeron sobre válvula aórtica metálica (incluyendo los casos de afectación mitro-aortica) en el 54.1% (IC_{95%} 37.9-70.3) de los casos frente al 26.1% (IC_{95%} 13.3-38.9) del resto de microorganismos (p=0.018). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariado, siendo OR 3.6 (IC_{95%} 1.2-10.9).

Así, mientras en el período precoz 5 de las 7 endocarditis por estafilococos coagulasa negativos eran prótesis mitrales (71.4%, IC_{95%} 33.4-100) y en el tardío 3 de 4 (75%, IC_{95%} 32.6-100 en el período intermedio existe un predominio de infección de prótesis aórtica

metálica ya que 11 de las 17 endocarditis por estafilococos coagulasa negativos afectaron a esta válvula (64.7%, IC_{95%} 42.0-87.4) (p=0.021).

4. Clínica

Los hemocultivos al ingreso fueron positivos en el 73% (IC_{95%} 58.7-87.3) de los episodios causados por microorganismos de la piel, proporción similar a los otros grupos de microorganismos.

Los hemocultivos fueron negativos en 3 de 7 de las endocarditis precoces causadas por microorganismos de la piel (42.9%, IC_{95%} 6.3-79.5) frente a 3 de 8 tardías (37.5%, IC_{95%} 2-70) y sólo 2 de las 22 intermedias (9.1%, IC_{95%} 0-21.1)(p=0.092).

8 episodios (21.6%, IC_{95%} 8.3-34.9) se diagnosticaron por cultivo de la válvula frente a sólo 2 (3.2%, IC_{95%} 0- 7.8) del resto de microorganismos (p=0.003).

Retraso diagnóstico

Una comparación del retraso diagnóstico en cada grupo de microorganismos se muestra en la Tabla 25 y la Figura 18.

En 25 episodios (67.6 %, IC_{95%} 52.6-82.6) se demoró el diagnóstico más de 15 días desde el inicio de los síntomas, proporción superior a los otros microorganismos en el análisis univariado (p=0.004). De ellos, en 7 (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5) se demoró más de tres meses y en otros 7 entre uno y tres meses. Dos pacientes habían tenido síntomas durante un año y medio.

Sin embargo, en el análisis multivariado no existió asociación entre el microorganismo de la piel y el retraso diagnóstico.

Forma de presentación

Una descripción completa de las formas de presentación clínica, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos causales se muestra en la Tabla 26 y de forma gráfica en la Figura 19.

Sólo 25 episodios (67.6%, IC_{95%} 52.6-82.6) causados por microorganismos de la piel tenían fiebre al inicio de la clínica, proporción significativamente inferior a los otros microorganismos en la comparación univariante ($p=0.009$). Además, mientras en el período precoz se presentaron con fiebre 6 de 7 episodios causados por microorganismos de la piel (85.7%, IC_{95%} 59.8-100), hubo 16 en el período intermedio (72.2%, IC_{95%} 53.5-90.9) y sólo 3 del tardío (37.5, IC_{95%} 4-71.0) ($p=0.099$). Sin embargo, la ausencia de fiebre no fue predictora de endocarditis por microorganismos de la piel en el análisis multivariado.

La forma de presentación clínica **fiebre y síndrome constitucional** fue la más frecuente en las endocarditis causadas por microorganismos de la piel ya que apareció en 11 episodios (29.7%, IC_{95%} 15-44) ($p=0.014$ en el análisis univariado con los otros microorganismos). Además, se observó que de los 15 episodios sobre válvula mitral, 9 se presentaron como síndrome constitucional (60%, IC_{95%} 15-85), proporción significativamente superior en el análisis univariado respecto a la posición aórtica (11.7%, IC_{95%} 0-27.2) ($p=0.010$). Por otro lado, se presentaron como síndrome constitucional 2 de las 7 endocarditis precoces causadas por estafilococos coagulasa negativos (28.6%, IC_{95%} 0-66.6) frente a 6 de las intermedias (35.3%, IC_{95%} 12.6-58) y 3 de las tardías (75%, IC_{95%} 32.6-100) ($p=0.074$).

Sin embargo, estas asociaciones no se confirmaron en el análisis multivariado.

Los demás casos se presentaron como “fiebre y cardíaca” (10 episodios, 27%, IC_{95%} 12.7-41.3), “cardíaca sin fiebre” (7, 18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5), “síndrome constitucional sin

fiebre” (4, 10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8), “neurológica sin fiebre” (3, 8.1%, IC_{95%} 0-17) y “fiebre y reumatológica” (3, 8.1% %, IC_{95%} 0-17) (p NS).

Manifestaciones clínicas al ingreso

Una descripción completa de las manifestaciones clínicas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos causales se muestra en la Tabla 27.

Respecto a la clínica **cardiaca**, tenían disnea al ingreso 21 pacientes (56.8%, IC_{95%} 40.8-72.8), e insuficiencia cardiaca grado IV 8 (21.6%, IC_{95%} 8.3-34.9) sin diferencias con otros microorganismos. Los 3 episodios sobre válvula biológica se presentaron con insuficiencia cardiaca grado III-IV.

Se escuchó soplo al ingreso en 23 episodios (62.1% IC_{95%} 47.1-77.1), una tendencia superior a las endocarditis por *S.aureus* o por *S.viridans*/enterococos (p=0.085).

Hubo bloqueo auriculo-ventricular en 7 episodios (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5), siendo 3 (8.1%, IC_{95%} 0-17) de alto grado. 6 de ellos (85.7%, IC_{95%} 59.8-100) fueron sobre válvula aórtica metálica. Así, el 30.0% (IC_{95%} 10.0-50.0) de las endocarditis por microorganismos de la piel sobre válvula aórtica metálica tenían bloqueo AV frente a sólo el 6% (IC_{95%} 0-17.3) cuando la endocarditis de la piel afectó a otras válvulas (p=0.062).

Respecto a las **manifestaciones reumatológicas** tuvieron mialgias 4 pacientes (10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8), artralgias 5 (13.5%, IC_{95%} 1.3-24.6) y lumbalgia 1 (2.7%, IC_{95%} 0-18.2).

Fueron significativamente menos frecuentes que en los otros grupos las manifestaciones clínicas **neurológicas** (accidente cerebrovascular 2 episodios, cefalea 1 y ningún síndrome confusional) y **cutáneas** (sólo 2 casos, 5.4%, IC 0-12.7).

Se palpó **esplenomegalia** en 4 pacientes (10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8).

Se objetivaron **embolismos sistémicos** al ingreso en 5 episodios (13.5, IC_{95%} 1.3-24.6), inferior a a las endocarditis por *S.aureus* o por *S.viridans*/enterococos aunque sin alcanzar significación estadística.

Ningún caso se presentó como **shock séptico** al ingreso y sólo uno hizo esta complicación antes del alta o la cirugía.

En el análisis multivariado ninguna variable clínica se asoció a la endocarditis por microorganismos de la piel.

Comparación de la clínica entre *S. aureus* y *S. coagulasa negativo*

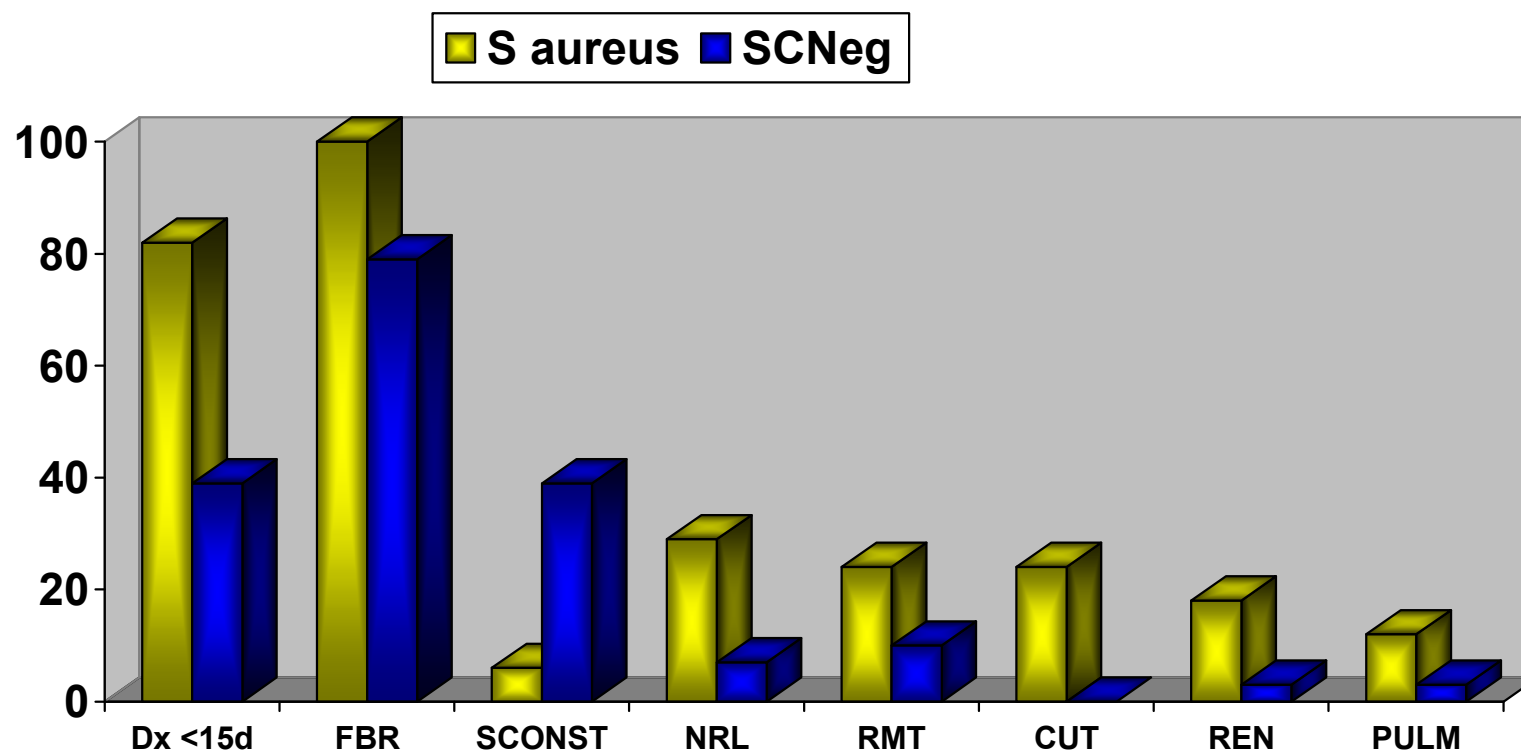
Podemos ver la comparación de las características clínicas de *S.aureus* con las endocarditis causadas por estafilococos coagulasa negativos en la Tabla 33 y la Figura 29.

Destaca que en la endocarditis por estafilococos coagulas negativos existe mayor retraso diagnóstico (39 vs 82%), la presentación como síndrome constitucional fue más frecuente (39 vs 6%), se detectó soplo al ingreso con más frecuencia (64 vs 35%) y se encontró esplenomegalia en el 10% por ningún episodio de *S. aureus*.

En cambio, en las endocarditis por *S. aureus* predominó la forma de presentación fiebre y malestar general (100 vs 79%), neurológica (29 vs 7%), reumatológica (24 vs 10%), cutánea (24 vs 0%) y renal (18 vs 3%). Hubo mayor número de manifestaciones neurológicas, hematuria franca y shock séptico.

Tabla 33. Comparación de las características de S.coag neg y <i>S. aureus</i>				
Microorganismo —no.(%, IC _{95%})	Total (N=100)	S.coag neg (N=28)	<i>S.aureus</i> (N=17)	P
Características clínicas				
Dx en menos de 15 días	51 (41.2-60.8)	11 (39.3, 20-57.6)	14 (82.4, 64.3-100)	0.007
Formas de presentación:				
Fiebre y malestar general	81 (73.4-88.6)	22 (78.6, 63.4-93.8)	17 (100)	0.040
Sd. constitucional	28 (19.2-36.6)	11 (39.3, 20-57.6)	1 (5.9, 0-17.1)	0.014
Neurológica	14 (6.9-20.9)	2 (7.1, 0-16.6)	5 (29.4, 7.6-51.2)	0.046
Reumatológica	10 (4-16)	3 (10, 0-21.1)	4 (23.5, 3.3-43.7)	0.041
Cutánea	8 (2.7-13.3)	0	4 (23.5, 3.3-43.7)	0.007
Renal	5 (0.8-9.3)	1 (3.3, 0-9.9)	3 (17.6, 0-35.7)	0.029
Pulmonar	4 (2-7.8)	1 (3.3, 0-9.9)	2 (11.8, 0-27.1)	NS
ACVA	9 (3.6-15.1)	1 (3.3, 0-9.9)	4 (23.5, 3.3-43.7)	0.022
Cefalea	6 (1.4-10.7)	1 (3.3, 0-9.9)	3 (17.6, 0-35.7)	0.026
Sd. confusional	4 (2-7.8)	0	2 (11.8, 0-27.1)	0.073
Nuevo soplo al ingreso	51 (41.2-60.8)	18 (64.3, 46.6-82.0)	6 (35.3, 12.6-68.0)	0.059
Shock séptico al ingreso	5 (0.8-9.3)	0	3 (17.6, 0-35.7)	0.021
Shock séptico antes del tto	15 (8-22)	1 (3.3, 0-9.9)	7 (41.2, 17.8-64.6)	0.002
Hematuria franca	8 (2.7-13.3)	0	3 (17.6, 0-35.7)	0.022
Esplenomegalia	12 (5.6-18.4)	3 (10, 0-21.1)	0	0.052
Embolismo sistémico	17 (9.7-24.3)	2 (7.1, 0-16.6)	5 (29.4, 7.6-51.2)	NS

Figura 29. Comparación entre la forma de presentación clínica de la endocarditis por *S.aureus* y la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo, en %. Todas las comparaciones alcanzaron significación estadística excepto la presentación pulmonar (Tabla 33).



Diferencias en la clínica de la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo precoz y tardía

Se muestra en la Tabla 34 y la Figura 30 la comparación entre la forma de presentación clínica de los episodios causados por estafilococos coagulasa negativos en el período precoz, en el intermedio y todos los episodios causados por *S. aureus*.

5 de las endocarditis causadas por estafilococos coagulasa negativos del grupo precoz se diagnosticaron en menos de 15 días desde el inicio de los síntomas (71.4%, IC_{95%} 33.4-100), por 6 del período intermedio (35.3%, IC_{95%} 12.6-58.0) y 1 del tardío (25%, 0-67.4) (p=0.055). Por lo demás no se pudo demostrar ninguna diferencia entre la forma de presentación de los estafilococos coagulasa negativos de ambos períodos.

Figura 30. Comparación clínica estafilococos precoz y tardío con *S. aureus* (%)

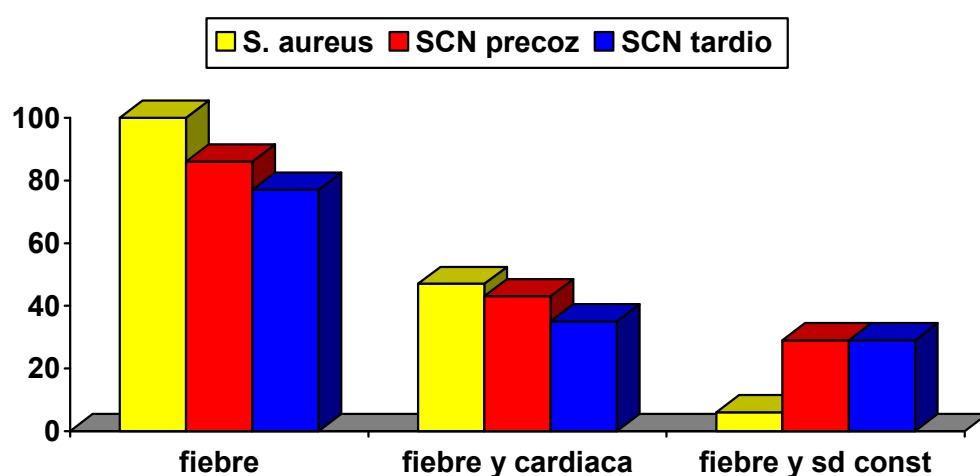


Tabla 34. Presentación clínica de los episodios en función del microorganismo causal				
Microorganismo no.(%, IC _{95%})	Total N=100	<i>S. aureus</i> (N=17)	<i>S.coag neg precoz</i> (N=7)	<i>S. coag neg</i> <i>intermedio</i> (N=17)
Forma de presentación				
Fiebre y malestar general	81 (73.4-88.6)	17 (100)	6 (85.7, 59.8-100)	13 (76.5, 56.3-96.7)
Sólo fiebre	19 (12.4-26.6)	1 (5.9, 0-17.1)	2 (28.6, 0-62.1)	2 (11.8, 0-27.1)
Fiebre y cardíaca	29 (20.1-37.9)	8 (47.1, 23.4-70.8)	3 (42.9, 6.2-79.6)	6 (35.3, 12.6-68)
Sólo fiebre y cardíaca	18 (10.5-25.5)	5 (29.4, 7.6-51.2)	1 (14.3, 0-40.2)	4 (23.5, 3.3-43.7)
Fiebre y síndrome const.	23 (14.6-31.2)	1 (5.9, 0-17.1)	2 (28.6, 0-62.1)	5 (29.4, 7.6-51.2)
Sólo fiebre y sd. const.	14 (6.9-20.9)	1 (5.9, 0-17.1)	0	2 (11.8, 0-27.1)
Fiebre y reumatológica	10 (4-16)	4 (23.5, 3.3-43.7)	0	2 (11.8, 0-27.1)
Fiebre y cutánea	8 (2.7-13.3)	4 (23.5, 3.3-43.7)	0	0
Fiebre y neurológica	8 (2.7-13.3)	5 (29.4, 7.6-51.2)	0	1 (5.9, 0-17.1)
Fiebre y pulmonar	4 (2-7.8)	2 (11.8, 0-27.1)	0	1 (5.9, 0-17.1)
Fiebre y renal	4 (2-7.8)	3 (17.6, 0-35.7)	0	1 (5.9, 0-17.1)
Cardíaca sin fiebre	12 (5.6-18.4)	0	1 (14.3, 0-40.2)	2 (11.8, 0-27.1)
Sólo cardíaca	6 (1.4-10.7)	0	1 (14.3, 0-40.2)	0
Sd. constitucional sin fiebre	5 (0.8-9.3)	0	0	1 (5.9-0-17.1)
Neurológica sin fiebre	6 (1.4-10.7)	0	0	1 (5.9-0-17.1)
Sólo abdominal	1 (0-2.1)	0	0	1 (5.9-0-17.1)

5. Ecocardiografía

Una descripción de los hallazgos ecocardiográficos de la endocarditis protésica por microorganismos de la piel y su comparación con otros microorganismos se muestra en la Tabla 29 y Figura 22.

Hallazgo y tamaño de vegetación

La endocarditis por microorganismos de la piel no se asoció con la presencia ni el tamaño de las vegetaciones en el análisis multivariado.

11 episodios causados por microorganismos de la piel no tenían vegetaciones en el ecocardiograma (29.7%, IC_{95%} 15-44), 14 tenían vegetaciones menores de 10 mm (37.8, IC_{95%} 23.9-52.9), y sólo en 10 casos fueron mayores de 10 mm (27.0%, IC 12.7-41.3).

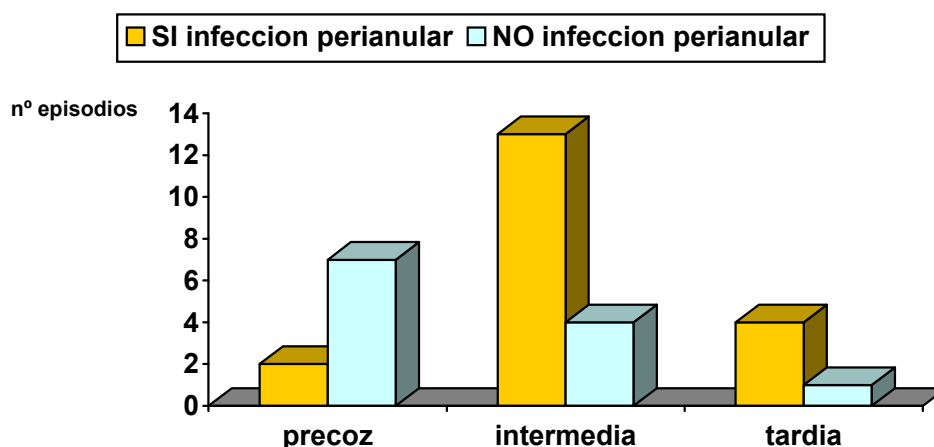
Extensión perivalvular de la infección

Se visualizó extensión perianular de la infección en 20 episodios (54.1%, IC_{95%} 44.9-63.3): 15 abscesos (40.5%, IC_{95%} 24.7-56.3), 4 pseudoaneurismas (10.8%, IC_{95%} 0.8-20.8) y 6 fístulas (16.2%, IC_{95%} 4.0-28.2).

Es de destacar que los microorganismos de la piel produjeron 6 de todas las 7 fístulas que se visualizaron en el ecocardiograma (85.7%, IC_{95%} 59.8-100).

Por **tiempo diagnóstico**, la complicación perianular de la endocarditis sólo apareció en 2 endocarditis precoces por microorganismos de la piel (28.6%, IC_{95%} 0-62.1), frente a 4 tardías (50%, IC_{95%} 15.4-74.6) y en 16 intermedias (72.7%, IC_{95%} 54.7-90.7)(p=0.057). Igualmente, sólo 2 de las 9 endocarditis precoces causadas por estafilococos coagulasa negativos produjeron esta complicación (22.2%, IC_{95%} 0-49.4) frente a 13 de las intermedias (76.5%, IC_{95%} 56.3- 96.7) y 4 de las tardías (80%, IC_{95%} 45-100) (p=0.017)(Figura 31). Así, en el análisis multivariado de las endocarditis tardías la infección por estafilococo coagulasa negativo (OR 30.3, IC 1.4-648.0) fue un factor asociado a esta complicación. Sin embargo, en el análisis multivariado de todos los episodios no encontramos influencia del microorganismo sobre la infección perianular complicada.

Figura 31. Asociación entre la aparición de complicación perivalvular en la endocarditis por estafilococos coagulasa negativos en función del tiempo diagnóstico

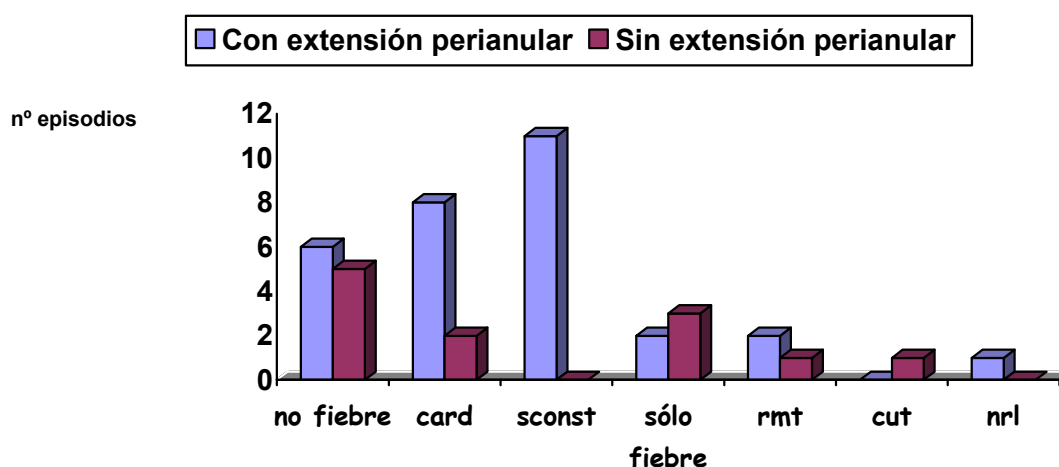


Respecto a la **clínica**, se presentaron con fiebre 17 endocarditis por microorganismos de la piel que tuvieron extensión perianular de la infección (77.3%, IC_{95%} 64.2-90.4) frente a sólo 9 que no tuvieron esta complicación (53.3%, IC_{95%} 29.6-77.0)(p=0.061). Además, tenían “fiebre y síndrome constitucional” 11 (50%, IC_{95%} 29.9-70.1) de los casos frente a ninguno del grupo sin extensión de la infección (p=0.011)(Tabla 35 y Figura 32).

Además, 14 de los 17 episodios con fiebre y retraso diagnóstico mayor de 15 tenía infección perivalvular (82.4%, IC_{95%} 64.3-100), mientras que sólo tuvieron esta complicación 2 de los 8 (25%, IC_{95%} 0-55) que tenían retraso diagnóstico sin fiebre (p=0.020).

Sin embargo, ninguna forma de presentación se asoció a la complicación perianular de la endocarditis en el análisis multivariado de todos los episodios.

Figura 32. Comparación entre la presentación clínica de los episodios causados por microorganismos de la piel que tuvieron complicación perianular y los que no la tuvieron. Todos los casos tuvieron asociada fiebre salvo la columna “no fiebre”.



No fbr: presentación clínica sin fiebre; card: presentación cardíaca, sconst: presentación como síndrome constitucional, sólo fbr: presentación clínica con fiebre aislada; rmt: presentación reumatológica; cut: presentación cutánea; nrl: presentación neurológica.

Los 7 episodios causados por microorganismos de la piel con alteraciones de la conducción al ingreso tenían extensión perianular de la infección, ya hemos citado que tuvieron mayor riesgo de complicación perivalvular los pacientes con bloqueo AV en algún

momento de la evolución antes o después del ingreso (OR 6.1,IC1.4-26.5) independientemente del microorganismo causal.

Tabla 35. Comparación de las formas de presentación clínica de los episodios por *S. aureus* y *S. coagulasa* negativo con y sin extensión perianular de la infección

Microorganismo—no (% ₉₅ IC)	Total N=100	Extensión perianular (n=51)		No extensión perianular (N=49)		P
		<i>S. aureus</i> (n=10)	Piel (n=22)	<i>S. aureus</i> (n=7)	Piel (n=15)	
Presentación clínica						
Fiebre y malestar general	81 (73.4-88.6)	10 (100)	17 (77.3, 64.2-91.4)	7 (100)	8 (53.3, 28.1-78.5)	0.061*
Sólo fiebre	19 (12.4-26.6)	0	2 (9.1, 0-23.1)	1 (14.3, 0-40.2)	3 (20, 0-40.2)	
Fiebre y cardíaca	29 (20.1-37.9)	5 (50, 20-80)	8 (36.4, 17.9-54.9)	3 (42.9, 6.2-79.6)	2 (13.3, 0-30.4)	
Sólo fiebre y cardíaca	18 (10.5-25.5)	4 (40, 10-60)	4 (18.2, 2.1-34.3)	1 (14.3, 0-40.2)	1 (6.7, 0-19.3)	
Fiebre y sd constitucional	23 (14.6-31.2)	1 (10, 0-28.6)	11 (50.0, 29.9-70.1)	0	0	0.011*
Sólo fiebre y sd consitucional	14 (6.9-20.9)	1 (10, 0-28.6)	5 (22.3, 4.9-39.7)	0	0	
Fíebre y reumatologica	10 (4-16)	2 (20, 0-45)	2 (9.1, 0-23.1)	2 (28.6, 0-62.1)	1 (6.7, 0-19.3)	
Fiebre y cutánea	8 (2.7-13.3)	2 (20, 0-45)	0	2 (28.6, 0-62.1)	1 (6.7, 0-19.3)	
Fiebre y neurológica	8 (2.7-13.3)	3 (30, 1.6-58.4)	1 (4.5, 0-13.2)	2 (28.6, 0-62.1)	0	
Fiebre y pulmonar	4 (2-7.8)	0	0	2 (28.6, 0-62.1)	1 (6.7, 0-19.3)	
Fiebre y renal	4 (2-7.8)	2 (20, 0-45)	0	1 (14.3, 0-40.2)	0	
Cardíaca sin fiebre	12 (5.6-18.4)	0	2 (9.1, 0-23.1)	0	5 (33.3, 9.5-57.1)	
Sólo cardíaca	6 (1.4-10.7)	0	0	0	3 (20, 0-40.2)	
Sd constitucional sin fiebre	5 (0.8-9.3)	0	2 (9.1, 0-23.1)	0	2 (13.3, 0-30.4)	
Neurológica sin fiebre	6 (1.4-10.7)	0	1 (4.5, 0-13.2)	0	0	
Sólo abdominal	1 (0-2.1)	0	1 (4.5, 0-13.2)	0	0	

* Comparación entre endocarditis de la piel con y sin extensión perianular de la infección

Dehiscencia protésica

Hasta 17 episodios causados por microorganismos de la piel tenían dehiscencia de prótesis (45.9, IC_{95%} 36.7-55.1), proporción superior a otros microorganismos (p NS). Esta proporción fue mayor aún en el período tardío (62.5%, IC_{95%} 33.8-91.2) (p=0.040).

Destacar que fueron 8 los episodios causados por microorganismos de la piel de los 10 que se diagnosticaron por cultivo de la prótesis, 5 de esos 8 (62.5%, IC_{95%} 29.0-95.0) tenían dehiscencia. Sin embargo, sólo 12 de los 29 (41.4%, IC_{95%} 23.3-59.5) diagnosticados antes de la cirugía tuvieron posteriormente dehiscencia, aunque esta diferencia no fue significativa.

Llama la atención que 3 de los 5 episodios por *Corynebacterium* (60%, IC_{95%} 17-100) tuvieron dehiscencia, siendo el microorganismo con mayor proporción seguido de estafilococo coagulasa negativo con 50% (IC_{95%} 31.5-68.5).

En el período intermedio 9 de las 17 endocarditis con dehiscencia fueron causadas por microorganismos de la piel (40.9%, IC_{95%} 17.5-64.3). Igualmente, en el período tardío 5 de los 12 episodios con dehiscencia fueron causados por estos microorganismos (41.6%, IC_{95%} 13.7-69.5) incluyendo los 4 casos por coagulasa negativo.

En el análisis multivariado la infección por microorganismos de la piel no se asoció a dehiscencia. Tampoco la infección por estafilococo coagulasa negativo alcanzó significación estadística como predictor de dehiscencia de prótesis ni en el período intermedio (OR 10.8, IC_{95%} 0.8-142.9), en el tardío (OR_{95%} 15.6 IC 0.93- 250) ni en el global de la muestra.

6. Cirugía

Una descripción completa de las indicaciones quirúrgicas y los pacientes operados, con los porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%, así como la comparación entre los grupos de microorganismos se muestran en la Tabla 30 y la Figura 27.

Se indicó la cirugía en 29 episodios (78.4%, IC_{95%} 65.1-91.7), de los que se operaron 27 (73.0%, IC_{95%} 58.7-87.3), uno de los casos no operados con indicación de cirugía fue por mala situación clínica y el otro por alto riesgo quirúrgico. Ambas proporciones son superiores al resto de microorganismos.

La cirugía fue urgente en 7 episodios (18.9 %, IC_{95%} 6.2-31.5).

La insuficiencia cardiaca fue la indicación de cirugía en 20 episodios (54.1%, IC_{95%} 44.9-63.3), y la extensión perianular de la infección en 12 (32.4%, IC_{95%} 17.4-47.4). La insuficiencia cardíaca fue la única indicación en 11 episodios (29.7%, IC_{95%} 15-44), proporción superior a los demás microorganismos (p=0.022).

Se buscó si existía alguna asociación entre las características de la endocarditis por microorganismos de la piel y la cirugía.

Sólo destaca que se operaron 15 casos con dehiscencia de la prótesis (88.2%, IC_{95%} 71.9-100) frente a 12 sin dehiscencia (60%, IC_{95%} 38.5-81.5)(p=0.054), y 20 casos que tenían infección perivalvular (90%, IC_{95%} 76.9-100) frente a 8 de los casos sin esta complicación (53.3, IC_{95%} 28.1-78.5)(p=0.012). Estas proporciones fueron similares a las de otros microorganismos.

7. Mortalidad

Se muestra una comparación de la mortalidad por microorganismos con sus intervalos de confianza en la Figura 28 y la Tabla 31.

En total murieron durante el ingreso 11 pacientes con endocarditis por microorganismos de la piel (29.7%, IC_{95%} 15-44), proporción que tiende a ser inferior al compararla con *S. aureus*.

De los 29 que tenían indicación quirúrgica murieron 5 (34.5%, IC_{95%} 17.2-51.8), similar a otros grupos.

De los 8 que no la tenían murió 1 (12.5%, IC_{95%} 0-35.4), proporción similar a los otros grupos salvo *S. aureus* aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

De los 2 pacientes que tenían indicación de cirugía y no se operaron murió 1 durante el ingreso (50%, IC_{95%} 0-100), sin conseguir demostrar diferencias con otros grupos al tratarse de pocos casos.

De los 27 pacientes operados fallecieron 9 (33.3%, IC_{95%} 15.5-41.1).

De los 7 operados de forma urgente fallecieron 2 (28.6, IC_{95%} 0-62).

El 90% (IC_{95%}, 72.3-100) de los pacientes que murieron en este grupo tenían infección perianular, aunque la mayoría de los pacientes con esta complicación sobrevivieron (60%, IC_{95%} 39.5-81.5)(pNS).

En el análisis multivariado de los episodios causados por estos microorganismos ninguna variable se asoció a la mortalidad de forma específica.

ENDOCARDITIS POR STREPTOCOCO VIRIDANS Y ENTEROCOCO

1. Tiempo diagnóstico

Los *S. viridans* se agruparon de forma irregular en relación con el tiempo diagnóstico, ya que no se diagnosticó ninguna endocarditis por este microorganismo en el período precoz frente a 1 (12.5%, IC_{95%} 0-35.5) en el intermedio y 7 (87.5%, IC_{95%} 64.5-100) en el tardío (p=0.008) (Figura 5). Sin embargo el análisis multivariado demostró que esta asociación se debe al predominio de las endocarditis sobre bioprótesis en este período.

2. Epidemiología

La edad media fue de 64.1 años, rango 36-82, de los cuales el 81.3% (IC_{95%} 62.2-100) eran varones, proporción superior a los otros microorganismos (p=0.029) Sin embargo el sexo varón no se asocia a infección por estos microorganismos al controlarlo con la variable válvula biológica.

Un total de 6 pacientes de este grupo habían tenido endocarditis previas (37.5%, IC_{95%} 13.6-61.4), proporción superior comparada con los otros microorganismos (p=0.029). (Tabla 21)

Respecto a los factores desencadenantes hasta en 8 pacientes no se encontró factor de riesgo identificado (50%, IC_{95%} 25.5-74.5), proporción que fue superior a los otros microorganismos (p=0.017). Entre los pacientes con factor de riesgo identificado se encontró presencia de catéteres en 3 casos (18.8%, IC_{95%} 0-37.8), manipulación dental en 2 (12.5%, IC_{95%} 0-28.7), cateterismo previo en 1 (6.3%, IC_{95%} 0-18.2) y manipulación gastrointestinal en 1 (6.3%, IC_{95%} 0-18.2). Ningún episodio tuvo como único factor desencadenante la cirugía cardíaca en el último año.

Tenían alguna enfermedad de base 12 pacientes (75%, IC_{95%} 55.8-96.2), proporción superior a los otros grupos (p=0.004). De ellas la diabetes fue la más frecuente, en 8 episodios (50%, IC_{95%} 25.5-75.5)

Una descripción más detallada de las variables epidemiológicas y su comparación con los otros grupos de microorganismos se muestra en las Tablas 21, 22 y 23.

3. Localización de la endocarditis

Una descripción completa del número de válvulas afectas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos se muestra en la Tabla 24.

Ya se ha citado que existe una asociación entre la infección por *S. viridans* y la infección sobre válvula biológica (OR 6.5, IC 1.3-33.3) en el análisis multivariado.

Así, este grupo presentó la mayor proporción de válvulas biológicas afectadas, ya que eran de este tipo el 43.7% (IC_{95%} 19.4-68.0) del total de prótesis infectadas por *S. viridans* o enterococo (p=0.003). La mayoría de las válvulas afectadas fueron prótesis mitrales metálicas y aórticas biológicas (6 episodios cada una, 37.5%, IC_{95%} 13.6-61.4), mientras que sólo hubo 3 aórticas metálicas (18.8%, IC_{95%} 0-37.8). No hubo diferencias en función del sexo.

4. Clínica

Los hemocultivos al ingreso fueron positivos en el 68.8% (IC_{95%} 46.0-91.4) de los episodios, proporción similar a los otros grupos de microorganismos.

Retraso diagnóstico

Una comparación del retraso diagnóstico en cada grupo de microorganismos se muestra en la Tabla 25 y la Figura 18.

7 episodios (43.8%, IC_{95%} 19.4-68.0) causados por *S.viridans* o enterococo se diagnosticaron en los primeros 15 días tras la aparición de los primeros síntomas y en 4 (25%, IC_{95%} 3.8-46.2) se retrasó el diagnóstico más de un mes.

En los episodios sobre válvula mitral se llegó al diagnóstico en menos de 15 días en el 71.4% (IC_{95%} 37.9-100) de los casos, mientras que cuando la infección ocurrió sobre la válvula aórtica se retrasó más de 15 días en el 77.8% (IC_{95%} 50.6-100) (p=0.049).

Ninguna de estas variables alcanzó significación en el multivariado.

Forma de presentación

Una descripción completa de las formas de presentación clínica, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos causales se muestra en la Tabla 26 y la Figura 19.

13 pacientes (81.3%, IC_{95%} 62.2-100) tenían fiebre al inicio de la clínica.

La combinación de “fiebre y síndrome constitucional” fue la forma de presentación más frecuente con 5 episodios (31.3%, IC_{95%} 8.5-54.0) seguida de “fiebre y cardíaca” en 4 (25%, IC_{95%} 3.8-46.2). En la comparación con otros microorganismos la clínica de este grupo es más heterogénea sin un predominio claro de ninguna forma de presentación. Aunque no hubo ningún caso de presentación “fiebre y neurológica”, 2 episodios (12.5%, IC_{95%} 0-16.2) tuvieron presentación neurológica sin fiebre.

Manifestaciones clínicas al ingreso

En cuanto a las **manifestaciones cardiológicas** tenían disnea 8 episodios (50%, IC_{95%} 25.5-75.5) e insuficiencia cardíaca grado IV 2 (12.5%, IC_{95%} 0-28.7), sin diferencias con otros microorganismos.

Se apreció nuevo soplo en 5 pacientes (31.3%, IC_{95%} 8.5-54), tendencia inferior al grupo de piel y al de microorganismo indeterminado (p=0.085). Dos episodios tenían bloqueo auriculo-ventricular al ingreso, ninguno de alto grado.

Los síntomas y signos **neurológicos** fueron poco frecuentes, sólo un paciente refería cefalea.

Las manifestaciones **reumatológicas** fueron mialgias 6 pacientes (37.5%, IC_{95%} 13.6-61.4), artralgias 4 (25%, IC_{95%} 3.8-46.2) y lumbalgia 2 (12.5%, IC_{95%} 0-28.7). 4 de los 7 episodios tardíos causados por *S. viridans* (57.1%, IC_{95%} 20.1-93) tuvieron mialgias y artralgias frente al 23.3% (IC_{95%} 8.1-38.5) del resto de microorganismos.

Tuvieron **lesiones cutáneas** al ingreso 5 episodios (31.3%, IC_{95%} 8.5-54), proporción superior significativamente a la del grupo piel en el análisis univariado (p=0.044).

También destaca la mayor frecuencia de **hematuria** macroscópica (4 episodios, 25%, IC_{95%} 3.8-46.2) y **esplenomegalia** (5 episodios, 31.3%, IC_{95%} 8.5-54).

Hubo 5 **embolismos sistémicos** al ingreso (31.3%, IC_{95%} 8.5-54), variable que mostró una tendencia a ser superior comparada con los microorganismos de la piel y a los de origen desconocido.

Al ingreso sólo presentaba **shock séptico** un paciente y ningún episodio lo presentó durante el ingreso.

En el análisis multivariado las variables clínicas asociadas a endocarditis por *S. viridans*/enterococo fueron la hematuria macroscópica al ingreso (OR 5.7, 1.1-29.2) y la esplenomegalia al ingreso (OR 4.6, 0.98-21.2).

5. Ecocardiografía

Una descripción de los hallazgos ecocardiográficos de la endocarditis protésica por estreptococos y enterococos y su comparación con otros microorganismos se muestra en la Tabla 29 y la Figura 22.

Hallazgo y tamaño de vegetación

La endocarditis por estos microorganismos no se asoció con la presencia ni el tamaño de las vegetaciones en el análisis multivariado.

En 5 de estos episodios no se encontró vegetación (31.3%, IC_{95%} 8.5-54), el tamaño de la vegetación fue de menos de 10mm en 6 (37.5%, IC_{95%} 13.6-61.4) y de más de 20mm sólo en un caso (6.3%, IC_{95%} 0-18.2).

Extensión perivalvular de la infección

Se objetivó una tendencia a menor incidencia de extensión perianular de la infección respecto a los otros grupos ya que sólo la presentaron 5 pacientes (31.3%, IC_{95%} 8.5-54) (Figura 23). Sin embargo, en el análisis multivariado de todos los episodios no encontramos influencia del microorganismo sobre la infección perianular complicada.

Todos los casos que se complicaron con infección perivalvular ocurrieron sobre válvula aórtica, independientemente de que fuera metálica o biológica (p=0.010). No hubo diferencias en la forma de presentación clínica de las endocarditis que presentaron esta complicación y las que no.

Dehiscencia protésica

Sólo se objetivó dehiscencia de prótesis en 4 casos (25%, IC_{95%} 3.8-46.2), proporción menor que en los otros grupos aunque no significativa (Figura 26).

6. Cirugía

Una descripción completa de las indicaciones quirúrgicas y los pacientes operados, con los porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%, así como la comparación entre los grupos de microorganismos se muestra en la Tabla 30 y la Figura 27.

Se indicó la cirugía en 7 casos (43.8 %, IC_{95%} 19.4-68.0), proporción inferior al resto de grupos de microorganismos (p=0.077), pudiendo operarse todos los pacientes. Sólo 2 pacientes (12.5%, IC_{95%} 0-28.7) precisaron cirugía urgente.

La indicación de cirugía fue muy heterogénea: 3 episodios por extensión perianular de la infección, 3 por disfunción valvular sin insuficiencia cardíaca y 2 por insuficiencia cardíaca. 5 de los pacientes sólo tenían una indicación para la cirugía (31.3%, IC_{95%} 8.5-54).

Se buscó si existía alguna asociación entre las características de cada grupo y la cirugía.

Se operaron 3 de los 5 casos con infección perivalvular (60%, IC_{95%} 17-100) y 3 de los 4 casos con dehiscencia (75%, IC_{95%} 33-100).

En el análisis multivariado no se pudo asociar ninguna variable clínica ni ecocardiográfica con la realización de cirugía.

7. Mortalidad

Se muestra una comparación de la mortalidad por microorganismos con sus intervalos de confianza en la Figura 28 y la Tabla 31.

La mortalidad global en este grupo fue del 25% (IC_{95%} 3.8-46.2), lo que supone 4 pacientes, proporción que tiende a ser inferior en la comparación con *S. aureus*.

Murieron 3 de los 7 pacientes que se operaron (42.9% IC_{95%} 6.3-79.5), proporción similar al resto de microorganismos. Estos tres pacientes tenían como indicación quirúrgica

infección perivalvular, mientras que sobrevivieron los 4 cuya indicación era insuficiencia cardíaca o dehiscencia de prótesis.

La mortalidad entre los que no se operaron fue del 11.1% (IC_{95%} 0-31.6), similar a otros microorganismos.

No murió ninguno de los 2 pacientes que precisaron cirugía urgente.

En el análisis multivariado de los pacientes infectados por estos microorganismos, la presencia de infección perivalvular se asoció a mayor mortalidad (OR 5.0, IC 0.9-28.9), independientemente de si se operaron o no.

ENDOCARDITIS SIN MICROORGANISMO IDENTIFICADO

1. Epidemiología

La edad media fue de 53.5 años, rango 28-79, media que tiende a ser inferior a las endocarditis con microorganismo identificado ($p=0.055$).

El 66.7% (IC_{95%} 32.9-91.5) eran varones. Habían tenido endocarditis previa 3 episodios (20%5, IC_{95%} 0-42.0) (Tabla 21).

El 66.7% (IC_{95%} 42.7-90.8) de los episodios con cultivos negativos había recibido antibiótico previo, frente al 40.3% (IC_{95%} 29.9-50.7) de los episodios con microorganismo identificado ($p=0.080$).

El factor desencadente (Tabla 22) fue desconocido en 5 casos (33.4%, IC_{95%} 9.5-57.1), habían tenido cateterismo previo 4 (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2) e infección local 2 (13.3%, IC_{95%} 0-34). No tenían enfermedad de base (Tabla 23) hasta el 80% (IC_{95%} 59.8-100), proporción superior a las endocarditis con microorganismo identificado ($p=0.004$). Sólo uno de los pacientes era diabético (6.7%, IC_{95%} 0-19.3), significativamente inferior comparado con el grupo *S. viridans*/enterococo.

Se realizó un análisis multivariado de los posibles factores epidemiológicos relacionados con cultivos negativos, sólo se encontró relación con la edad, siendo más probable no identificar microorganismo en los pacientes de más edad. El tratamiento antibiótico previo mostró una tendencia no significativa (OR 3.0 IC_{95%} 0.8-10.7). El resto de variables, incluyendo la localización de la infección, no tuvieron relación.

Una descripción más detallada de las variables epidemiológicas y su comparación con los otros grupos de microorganismos se muestra en las Tablas 21, 22 y 23.

2. Localización de la endocarditis

Una descripción completa del número de válvulas afectas, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos se muestra en la Tabla 24.

No se encontró asociación entre la localización de la endocarditis y la endocarditis sin microorganismo identificado. La proporción de válvulas metálicas fue del 86.7% (IC_{95%} 69.6-100), similar a la media. La mayoría de las válvulas afectadas fueron prótesis aórticas metálicas (6, 40.0%, IC_{95%} 15-65), aunque en los 10 varones 7 de las endocarditis fueron sobre válvulas aórticas metálicas (70%, IC_{95%} 41.6-98.4) mientras todas las válvulas afectadas en las mujeres fueron mitrales, en un caso asociada a aórtica.

3. Clínica

Retraso diagnóstico

Una comparación del retraso diagnóstico en cada grupo de microorganismos se muestra en la Tabla 25 y la Figura 18.

8 endocarditis de este grupo se diagnosticaron en los primeros 15 días tras la aparición de los primeros síntomas (53.4%, IC_{95%} 28.1-78.5), y en 5 casos el diagnóstico se retrasó más de un mes (33.3%, IC_{95%} 9.5-57.1), diferencias no significativas con los otros grupos.

Forma de presentación

Una descripción completa de las formas de presentación clínica, los porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% y la comparación entre los diferentes microorganismos causales se muestra en la Tabla 26 y la Figura 19.

13 episodios tenían fiebre al inicio de la clínica (86.7%, IC_{95%} 69.6-100). La combinación de “fiebre y cardíaca” fue la forma de presentación más frecuente con 5 casos

(33.4%, IC_{95%} 9.5-57.1) seguida de “fiebre y síndrome constitucional” en 4 (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2). El resto de formas de presentación fue poco frecuente, llama la atención que ningún caso se presentó con clínica neurológica.

Manifestaciones clínicas al ingreso

Una descripción detallada de las manifestaciones clínicas al ingreso en función del microorganismo causal se muestra en la Tabla 27.

Respecto a las **manifestaciones cardíacas**, tenían disnea 7 pacientes (46.7%, IC_{95%} 21.5-71.9) e insuficiencia cardíaca grado IV 2 (13.3%, IC_{95%} 0-30.4), sin diferencias con otros microorganismos. De los 7 episodios sobre válvula mitral 3 se presentaron con insuficiencia cardíaca grado III-IV (42.9%, IC_{95%} 6.2-79.5), de los casos frente a ningún caso de aórtica (p=0.081).

Se apreció nuevo soplo en 9 casos (60%, IC_{95%} 45-85). Dos episodios tenían bloqueo auriculo-ventricular al ingreso, sólo uno de alto grado.

Ningún episodio tuvo **manifestaciones neurológicas** al ingreso.

Las **manifestaciones reumatológicas** fueron mialgias en 4 episodios (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2), artralgias en 1 (6.7%, IC_{95%} 0-19.3), lumbalgia en 3 (20%, IC_{95%} 0-40.2) y artritis 2 (13.3%, IC_{95%} 0-30.4).

Tuvieron **lesiones cutáneas** al ingreso 2 pacientes (13.3%, IC_{95%} 0-30.4).

Sólo hubo 2 **embolismos sistémicos** al ingreso (13.3%, IC_{95%} 0-30.4), lo que supuso una tendencia a ser inferior a la endocarditis por *S. aureus*.

Tenían **esplenomegalia** 2 casos (13.3%, IC_{95%} 0-30.4). Ningún paciente tuvo **shock séptico** al ingreso y durante el ingreso lo desarrollaron 2 pacientes (13.3%, IC_{95%} 0-30.4).

En el análisis multivariado ninguna variable clínica fue característica de la endocarditis de origen desconocido.

4. Ecocardiografía

Una descripción de los hallazgos ecocardiográficos de la endocarditis protésica sin microorganismo identificado y su comparación con otros microorganismos se muestra en la Tabla 29 y Figura 22.

Hallazgo y tamaño de vegetación

La endocarditis sin microorganismo identificado no se asoció con la presencia ni el tamaño de las vegetaciones en el análisis multivariado.

En este grupo no se encontró vegetación en 4 episodios (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2), el tamaño de la vegetación fue de menos de 10mm en otros 4 (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2) y en 5 episodios (33.4%, IC_{95%} 9.5-57.1) se encontraron vegetaciones de más de 20mm, aunque esta diferencia no fue significativa en la comparación con los otros grupos.

Extensión perivalvular de la infección y dehiscencia protésica

Destaca la alta incidencia en este grupo de extensión perianular de la infección (8 casos, 53.3%, IC_{95%} 28.1-78.5) y dehiscencia de prótesis (6 casos, 40.0% IC_{95%} 15-65), similar al grupo de microorganismos de la piel y superior a los otros dos grupos.

En el grupo intermedio todas estas endocarditis (6 episodios) tuvieron extensión perivalvular de la infección mientras que en el período precoz (3) no hubo ninguno y en el tardío 2 (33.3%, IC_{95%} 0-70) (p=0.008).

Sin embargo, la infección por microorganismo no identificado no se asoció a mayor complicación perianular ni dehiscencia en el análisis multivariado.

5. Cirugía

Una descripción completa de las indicaciones quirúrgicas y los pacientes operados, con los porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%, así como la comparación entre los grupos de microorganismos se muestra en la Tabla 30 y la Figura 27.

Se indicó la cirugía en 10 casos (66.7%, IC_{95%} 9.5-57.1) pero sólo se operaron 7 (46.7%, IC_{95%} 21.5-71.9)(proporción similar al grupo de estreptococo/enterococos e inferior a *S. aureus* y piel), en todos los casos por mala situación clínica de los pacientes no operados. La cirugía fue urgente en 3 episodios (20%, IC_{95%} 0-40.2).

Las indicaciones de cirugía más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca e infección persistente en 5 episodios cada una (33.4%, IC_{95%} 9.5-57.1). La indicación por disfunción valvular sin insuficiencia cardíaca, en 4 episodios (26.7%, IC_{95%} 4.2-49.2) fue superior al resto de grupos ($p=0.040$) y sólo 3 se operaron por extensión perianular de la infección (20%, IC_{95%} 0-40.2.). 3 pacientes tenían una única indicación quirúrgica.

Se operaron 5 de los 8 casos con infección perivalvular (62.5%, IC_{95%} 29-96) (proporción inferior a piel, $p=0.036$) y 4 de los 6 casos con dehiscencia (66.7%, IC_{95%} 30-100)(proporción inferior a piel, $p=0.050$).

En el análisis multivariado no se pudo asociar ninguna variable clínica ni ecocardiográfica con la realización de cirugía.

6. Mortalidad

Se muestra una comparación de la mortalidad por microorganismos con sus intervalos de confianza en la Figura 28 y la Tabla 31.

La mortalidad global de este grupo fue del 46.7% (IC_{95%} 21.5-71.9).

De los 10 pacientes en los que la cirugía estaba indicada murieron 6 (60%, IC_{95%} 29.6-90.4), proporción superior a los otros grupos aunque no fue significativa.

Entre los 5 sin indicación sólo murió 1 (20%, IC_{95%} 0-55.6).

La mortalidad de los 7 pacientes operados fue del 42.9% (IC_{95%} 6.3-79.5).

Murieron 2 de los 3 pacientes que precisaron cirugía urgente (66.7, IC 13.4-100), proporción que tiende a ser superior al resto de grupos de microorganismos.

En el análisis multivariado, ninguna variable se pudo asociar a la supervivencia en la endocarditis sin microorganismo causal.

5. DISCUSSION

DISCUSION

Nuestro trabajo es un estudio observacional enfocado a estudiar el perfil clínico de la endocarditis sobre válvula protésica. Para ello hemos estudiado de forma prospectiva 100 episodios consecutivos de endocarditis protésica, analizando las características clínicas en función del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el desarrollo de la endocarditis y en función del microorganismo causal, así como su relación con otras variables epidemiológicas y ecocardiográficas.

A continuación analizamos los resultados más relevantes.

1. Tiempo de diagnóstico

En nuestra serie observamos cómo el número de endocarditis diagnosticadas tiene un pico máximo en las primeras semanas y va decreciendo de forma progresiva a medida que transcurre el tiempo desde la sustitución valvular, alcanzando una meseta alrededor de los dos años tras la sustitución valvular a partir de la cual las endocarditis se producen de forma esporádica a lo largo del tiempo (Figuras 1-3). Estos resultados son concordantes con el riesgo de infección de las prótesis tras su implantación encontrado por otros autores^{8,17-21}.

Esta agrupación de los episodios durante los primeros meses tras la cirugía no se explica exclusivamente por el mayor número de sujetos en riesgo de infección, sino que sugiere que en la mayoría de los casos la infección se adquiere en el período quirúrgico.

Endocarditis precoz, intermedia y tardía

Como decíamos en la introducción, establecer un punto de corte exacto entre estos períodos de tiempo es un tanto arbitrario. Nuestros datos y los de otros^{7,26}, como diremos a lo largo de la discusión, apoyan el hecho lógico de que cuanto más tiempo haya pasado desde la

implantación de la prótesis cardíaca es menos probable que la endocarditis esté relacionada con la cirugía.

Al compararnos con otras series (Tabla 2, Pág 12), hemos alargado el período intermedio hasta los dos años. Otros autores han encontrado endocarditis de origen nosocomial después de los 18 meses^{44,81,82}. Por otro lado, en nuestra serie, el perfil microbiológico de las endocarditis del segundo año se parece más a las endocarditis del período intermedio clásico (2 meses-1 año) que a las endocarditis tardías. Entre los 12 y los 24 meses diagnosticamos un total de 13 episodios, de los cuales 9 estaban causados por microorganismos de la piel, y en particular entre los 18 y los 26 meses encontramos 4 episodios de los cuales 3 estaban causados por microorganismos de la piel: 1 estafilococo coagulasa negativo, 1 *Corynebacterium spp.* y 1 polimicrobiana (estafilococo coagulasa negativo y *Corynebacterium spp.*). Este período intermedio (2 a 24 meses) es similar al descrito para las infecciones protésicas articulares⁷⁶.

Una consecuencia directa de la heterogeneidad en la clasificación en función del tiempo diagnóstico es que la proporción de episodios que recogimos en los períodos precoz (24), intermedio (39) y tardío (37), así como sus características no son estrictamente comparables con otras series.

Comparado con series más antiguas, la proporción de endocarditis precoz parece haber disminuído comparada con la intermedia/tardía. Así, Wilson et al³ recogen 10.958 prótesis de varios estudios^{31,83-86} con una incidencia de endocarditis precoz (antes de 2 meses) del 0.78% y tardía (después de los 2 meses) del 1.9%, siendo la proporción clásica de 30-35% de precoces y 65-70% de tardías⁶. En nuestra serie y en otras más recientes la proporción de endocarditis precoz ronda el 20% de los episodios recogidos^{26,87} (Tabla 36), lo que puede deberse a una disminución real de las endocarditis precoces por el avance de las técnicas quirúrgicas y la profilaxis, o a las mejoras diagnósticas (ecocardiograma transesofágico, criterios de Duke) que han permitido desestimar cuadros catalogados antes como endocarditis probable al

restringir mejor el diagnóstico de la endocarditis en la fase postquirúrgica en la que es frecuente la infección nosocomial en otros focos^{39,88}.

2. Epidemiología

La edad media de nuestra serie es 59 años \pm 12.5, rango 28-83. Comparada con otras series recientes^{24,26,38,87-89}, nuestra media de edad es similar aunque el rango de edad es más amplio (Tabla 36). En series más antiguas, con endocarditis nativa y protésica presentadas de forma conjunta, la edad media es inferior, siendo conocido que el aumento de la incidencia de endocarditis protésica es uno de los factores que ha contribuido a aumentar la edad media de los pacientes con endocarditis¹¹.

Tabla 36 . Características epidemiológicas de nuestra serie en comparación con otras					
	San Martin (N=100)	Pérez-Vázquez 2000 (N=93)²⁶	Truninger 1999 (N=49)⁸⁹	Akowuah 2003 (N=66)⁸⁸	Castillo 2000 (N=43)⁸⁷
Edad – años					
Media \pm SD	59.2 \pm 12.5	58 \pm 14	52 \pm 14	57 \pm 14	51 \pm 16
Rango	(28-83)	(26-51)	(16-76)		
Hombre:mujer ratio	1.3:1	2.3:1	3:1	1.8:1	1.7:1
Varones/mujeres (%)	56/44	70/30	75/25	64/36	
Endocarditis previa—no. (%)	16	26	35	-	23
Válvulas					
Metálica/Biológica—no. (%)	82/18	43/57	67/33	59/41	77/23
Mitral/Aortica/ambas—no. (%)	47/45/8	30/53/17	4/88/8	26/56/18	51/44/-
Endocarditis < 2 meses/ > 2meses (%)	24/76	20/80	12/88	35/65	19/81

Además, no encontramos diferencias de edad entre las endocarditis precoces y las tardías. Pocos autores describen esta característica. Castillo et al⁸⁷ y Pérez-Vázquez et al²⁶ encuentran que los pacientes con endocarditis tardía tenían más edad que los episodios con endocarditis precoz, aunque en el primer caso no alcanza significación estadística, y en el segundo existe un predominio de válvulas biológicas, que por su caducidad suelen colocarse en pacientes mayores y que tienden a producir endocarditis tardía⁸. Nuestra muestra tiene una

pequeña proporción de válvulas biológicas, probablemente por ello la edad de la endocarditis tardía sea inferior a las otras series y equivalente a la precoz.

El ratio hombre/mujer encontrado en nuestra serie fue 1.3/1, con predominio de varones (56% IC_{95%} 46-66). En todas las series existe un predominio de varones, en todos los casos superior a la nuestra (Tabla 36). Nosotros, además, hemos encontrado asociación entre la localización de la endocarditis y el sexo, ya que las mujeres tiene mayor proporción de endocarditis mitrales y los hombres aórticas. De hecho, podemos ver en la Tabla 36 que las series con predominio de varones tienden a tener también predominio de aórticas. Por tanto, parece lógico encontrar diferencias en el ratio hombre/mujer entre series que tengan diferente proporción de endocarditis aórtica/mitral y metálica/biológica. Una explicación podría ser que entre las mujeres la enfermedad reumática es más prevalente y afecta con preferencia a la válvula mitral mientras que la afectación valvular en los varones es de predominio aórtico⁹⁰, por lo que en la población habría más mujeres con protésis en posición mitral y más hombres con protésis aórticas⁹¹.

La proporción de episodios en los que existía un antecedente de endocarditis previa fue del 16% (8.9-23), que tiende a ser inferior al descrito en otras series (Tabla 36). No encontramos diferencias significativas entre los tres períodos de tiempo en esta variable, al igual que en otras series que lo analizan^{26,87}.

Encontramos una tendencia a que la administración de antibioterapia las dos semanas previas al diagnóstico se asociara a la endocarditis precoz, lo que puede deberse a varios factores. Por un lado todos los pacientes diagnosticados a los 15 días de la cirugía habían recibido antibiótico ya que se consideró como tal la quimioprofilaxis administrada en

quirófano. Además, algunos pacientes con endocarditis precoz están ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos donde se asocian otras complicaciones infecciosas y donde se utiliza antibioterapia con mayor proporción que en pacientes no ingresados. Por otro lado, la mayor expresividad clínica del cuadro de endocarditis por *S. aureus* puede inducir al uso de antibióticos de forma empírica en el período precoz, donde existe una mayor proporción de endocarditis por este microorganismo, el cual también tendió a asociarse con antibioterapia previa en nuestra serie.

Factores desencadenantes

Nuestro estudio no es idóneo para aportar datos sobre los factores de riesgo de endocarditis protésica, ya que para ello tendríamos que conocer los datos epidemiológicos de las válvulas no infectadas para compararlas con las infectadas.

Sin embargo, hemos analizado si existe asociación entre los factores de riesgo conocidos de tener endocarditis con el tiempo desde la cirugía o con el microorganismo causal de la misma. Los datos que hemos obtenido, con una mayor proporción de pacientes con infección local y presencia de catéteres intravasculares centrales en el período precoz coinciden con los aportados por Wilson et al a principios de los ochenta³ y posteriormente por otros autores^{8,29,42}. La presencia de cualquiera de ellos supone un alto riesgo de tener un inóculo microbiano intravascular elevado, una de las condiciones necesarias en el modelo animal para el desarrollo de endocarditis infecciosa (*S. aureus* precisa un inóculo de 10^5 y otros microorganismos menos virulentos 10^7 - 10^8 para iniciar la endocarditis). Un inóculo elevado puede explicar en parte que la endocarditis se manifieste de una forma más precoz.

Respecto al período intermedio la mayoría de pacientes no tenían factores de riesgo identificados salvo la propia sustitución valvular, que es lo esperable si asumimos la hipótesis de que la mayoría de las endocarditis intermedias se adquieren durante la cirugía cardíaca.

Sin embargo, en la endocarditis tardía la proporción de pacientes sin factores desencadenantes identificados tiende a ser inferior a la intermedia pero similar a la que encontramos en las endocarditis nativas de nuestro grupo (48.4%, IC_{95%} 41.2-55.6)(Tabla 37, datos no publicados), que es lo esperable si el mecanismo de adquisición es similar en la endocarditis protésica tardía y la nativa.

Tabla 37. FACT. DESENCADENANTES NATIVAS (Agosto 2002)
(Grupo Hispanoamericano para el estudio de la endocarditis)

NATIVAS	Número de episodios	Porcentaje
Desconocido	89	48,4
Manip. Dental	20	10,9
Manip. Gastrointestinal	8	4,3
Manip. Genitourinaria	10	5,4
Catéres	14	7,6
Infección local	20	10,9
Otras cirugías	8	4,3
Otros	15	8,2
Total	184	100,0

El concepto de que un amplio porcentaje de endocarditis intermedias se adquiere durante la sustitución valvular es apoyada por los hallazgos de otros autores. En el estudio de Fang et al²⁵, se recogieron las bacteriemias producidas en el postoperatorio de la cirugía valvular de 171 pacientes, encontrando que el 18% de los pacientes con bacteriemia hizo endocarditis, siendo en su mayoría estafilococos. Aunque la mediana de tiempo entre la cirugía y la aparición de la endocarditis fue de 45 días, se diagnosticaron endocarditis nosocomiales hasta 170 días después. En otro trabajo se comprobó que durante un brote de *S. epidermidis* que contaminó un quirófano donde se colocaban prótesis cardíacas se detectaron posteriormente 10 endocarditis por este microorganismo, por lo que se asumió que la infección se adquirió en el quirófano. Pues bien, el intervalo de tiempo entre la cirugía y el tiempo diagnóstico varió entre los 11 días y los 20 meses (media 4 meses), en 7 de los casos el diagnóstico se realizó después de los dos meses⁸¹. En un estudio similar sobre un brote de

endocarditis sobre bioprótesis cardíaca por este microorganismo en 6 pacientes se diagnosticó un episodio a los 25 meses⁸².

En el primer año, la mayoría de los estafilococos coagulasa negativos causantes de endocarditis protésica son *S. epidermidis*, de los cuales un 84-87% son meticilina-resistentes^{18,92}, por lo que se ha sugerido que son de origen hospitalario. Sin embargo, después del primer año al menos el 50% de los estafilococos coagulasa negativos no son *S. epidermidis* y sólo el 22-30% son resistentes a meticilina, por lo que se ha postulado que su origen estaría en la comunidad⁸. Estos hechos se han interpretado como que la endocarditis se hubiera adquirido en la comunidad después del año de la intervención y sin ninguna relación con el acto quirúrgico. Sin embargo, también podría ser que la infección se adquiriera en la intervención quirúrgica por la contaminación con la flora de la piel del paciente que acaba de ingresar en el hospital para la cirugía y por tanto no se encuentra colonizada por microorganismos resistentes, como ocurre en los pacientes con endocarditis sobre marcapasos. Esta infección podría ser diagnosticada más tardíamente por su menor virulencia. La casi ausencia de estafilococos coagulasa negativos a partir de los dos años y medio en nuestra serie así como la elevada proporción de endocarditis intermedias causada por estafilococos coagulasa negativos cuyo único factor de riesgo era la cirugía previa en los últimos dos años apoyan esta hipótesis.

Enfermedad de base

En nuestra serie hubo una importante proporción de pacientes que tenían enfermedad causante de inmunodepresión, sobre todo diabetes mellitus (19%, 11.3-26.6). No existe evidencia de que los diabéticos tengan mayor frecuencia de valvulopatía que la población general, pero sí se ha descrito que la diabetes puede ser un predisponente a mayor riesgo de infección de los materiales protésicos⁹³. Wallace et al⁹⁴ recogen en su serie de 208 pacientes

con endocarditis nativa (sólo 32% protésicas) un porcentaje de diabéticos del 7%, y ningún factor inmunosupresor del huésped se asoció con el pronóstico de la endocarditis. Sin embargo, Gordon et al³⁸ en su serie de endocarditis protésicas precoz reseñan un 25% de diabetes.

3. Localización de la endocarditis

Al compararnos con otros autores, en nuestra serie existe un predominio significativo de prótesis metálicas^{3,26,87-89}. Por otro lado, tenemos una proporción similar de prótesis aórticas y mitrales cuando en las demás series suele predominar la localización aórtica (Tabla 36). En este sentido, encontramos además que tenemos más válvulas biológicas en la posición aórtica que en la mitral.

No podemos inferir que esto suponga que las válvulas metálicas se infecten más que las biológicas ni que las bioprótesis tengan mayor riesgo de endocarditis en posición aórtica que en la mitral, ya que probablemente se trate de un reflejo de las prótesis implantadas y de la población en riesgo. En la mayoría de las series publicadas se han implantado más prótesis metálicas que bioprótesis, por el desgaste de estas últimas, así como más válvulas biológicas en posición aórtica ya que en esta posición duran más que en la localización mitral⁹⁵. La Tabla 38 muestra los datos de la clínica Mayo, reportados por Wilson et al³. En cualquier caso, es posible que esta distribución condicione los resultados de otras variables clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas que obtenemos y puede explicar en parte las diferencias observadas con otras series en algunas de las variables analizadas, como ya comentamos al hablar del predominio de varones. Si la localización predispone a la infección o no es una cuestión por resolver aunque según la mayoría de los autores no parece influir en el riesgo de endocarditis^{7,24,96}.

Tabla 38. Implantes de prótesis valvular en la Clínica Mayo³

Implantes	Total	%
Válvulas		
Metálica	4160	94
Biológica	271	6
Mitral	1787	40
Metálica	1774	40
Biológica	13	0.3
Aortica	2644	60
Metálica	2386	54
Biológica	258	54

Otro hallazgo de mayor interés es que el número de endocarditis sobre bioprótesis es mayor en el período tardío. Este hallazgo ha sido descrito en muchas series^{18,26,36,97} y se relaciona con el desgaste que sufren las valvas de las bioprótesis con el paso de los años y que la harían susceptible a la infección por un mecanismo patogénico similar a la endocarditis nativa.

Para averiguar cuál de estos factores es el más determinante para la endocarditis sobre bioprótesis realizamos el análisis multivariado dónde vimos que ni la endocarditis tardía ni el sexo varón se asociaron con endocarditis sobre prótesis biológica, siendo la infección por *S. viridans* (microorganismo típicamente causal de la endocarditis nativa sobre válvula predisponente y que es más frecuente en el período tardío) el único factor relacionado. El predominio de *S. viridans* en la endocarditis tardía también es un hallazgo unánime en todas las series^{3,8,10,11,24,87,97}, y es otro dato más en la semejanza con la endocarditis nativa.

Por otro lado, encontramos una tendencia al predominio de válvulas mitrales metálicas en el período precoz y al de prótesis metálicas aórticas en el intermedio. En este punto existe disparidad entre los expertos. En este sentido, la heterogeneidad en la definición de precoz, intermedia y tardía es también un factor a tener en cuenta. Para algunos autores la afectación es similar en ambas localizaciones en el período precoz⁸, mientras otros encuentran más proporción de válvulas metálicas en esta fase independientemente de la localización^{18,26,36}.

En la Figura 4 parece que las endocarditis mitrales se acumulan cerca de la sustitución valvular, aunque no encontramos esta asociación estadísticamente significativa. En cambio sí pudimos demostrar asociación entre la infección sobre válvula aórtica metálica y la endocarditis intermedia. Por tanto, aunque se ha dicho que la posición de la prótesis no es un factor predisponente para la endocarditis protésica^{7,85}, sí parece influir al menos en el tiempo de diagnóstico. Para explicar esto debemos revisar la fisiopatología de la endocarditis.

Se ha documentado que la respuesta inmune local en la endocarditis es inadecuada y está relacionada con la localización de la infección⁹⁸. Así, el lado izquierdo del corazón es más propenso a la infección que el derecho y la válvula aórtica más que el arco aórtico⁹⁹. Es bien sabido que la aorta es prácticamente indemne a la infección y que la válvula aórtica tiene mayor capacidad de respuesta a la infección que la mitral²⁸. Por tanto, en la endocarditis aórtica la infección podría ser contenida localmente durante un tiempo y manifestarse más tarde. Así, las diferencias en la localización de la endocarditis precoz (predominio mitral) e intermedia (predominio aórtico) pueden deberse en parte a una mejor capacidad de respuesta de la válvula aórtica frente a la infección, que como veremos también puede jugar un papel en la extensión perivalvular de la infección.

Finalmente, conviene destacar el diferente perfil microbiológico en función del tipo de válvula afectada. Ya hemos comentado la asociación entre las endocarditis sobre válvulas biológicas y *S. viridans*, lo que sugiere que el mecanismo de infección es similar a la válvula nativa. Por el contrario, existió una tendencia para la endocarditis por estafilococos a producirse sobre válvulas metálicas. Aunque en nuestra muestra no pudimos confirmar estadísticamente esta asociación, es bien conocida la avidez de los estafilococos, especialmente coagulasa negativos, sobre los materiales protésicos metálicos, como comentaremos más adelante en detalle⁷⁸.

4. Microbiología

Hemocultivos

La proporción de pacientes que tuvieron endocarditis con hemocultivos negativos fue elevada pero el total de endocarditis sin microorganismo identificado disminuyó tras la realización de cultivo de la válvula. En las diferentes series el rango es amplio (entre el 1.1 y más del 50%)¹⁰⁰ dependiendo de la antigüedad de la serie y de la disponibilidad de técnicas adecuadas en cada centro. En nuestro país, Bouza et al¹⁰¹ encontraron 13.7% de endocarditis con cultivos negativos, y en las series de válvulas protésicas Tornos et al³⁷ un 7%, Castillo et al⁸⁷ un 12% y Pérez-Vazquez et al²⁶ un 20%.

La mayoría de estas series aportan datos globales de los resultados microbiológicos sin especificar dónde se obtuvo el aislamiento, por lo que no sabemos en qué muestra se obtuvo el microorganismo causal y cuál es la importancia de las diferentes muestras para el diagnóstico microbiológico. En nuestro estudio se pone de manifiesto que los cultivos de las válvulas pueden ser una fuente importante de diagnóstico de la endocarditis protésica cuando los hemocultivos son negativos. Gordon et al³⁸ reflejan en su serie de 77 episodios de endocarditis precoz que el cultivo sistemático de las válvulas permitió recuperar el microorganismo en el 46% de los pacientes.

Las causas que se han asociado a endocarditis con cultivos negativos son la administración previa de antibióticos¹⁰²⁻¹⁰⁵, así como la infección por algunos microorganismos de difícil aislamiento, una técnica de cultivo inadecuada, y la localización de la infección¹⁰⁵.

En nuestra muestra el recibir tratamiento antibiótico previo mostró una tendencia no significativa a la asociación con endocarditis sin microorganismo identificado. Así, el hecho de que en el período precoz existiera mayor proporción de pacientes que habían recibido antibiótico previo podría explicar en parte la tendencia en este grupo a tener mayor proporción

de hemocultivos negativos que el intermedio, ya que éste es el principal factor relacionado con la presencia de hemocultivos negativos en otros estudios¹⁰². Otra razón podría ser la menor proporción de pacientes con fiebre en el grupo intermedio frente a los otros dos grupos, que indujera a menor utilización de antibióticos empíricos antes del diagnóstico. Finalmente, la precocidad en el diagnóstico y tratamiento de algunos casos podría seleccionar la flora, permaneciendo sólo los microorganismos que se adhieren a la prótesis y que sólo se demostrarían cultivando la misma.

Respecto al papel que juega la localización de la endocarditis en el rendimiento de los cultivos, experimentos en animales han encontrado que las infecciones vasculares en el arco aórtico tienen menor proporción de hemocultivos positivos que cuando se producen en la válvula aórtica¹⁰⁰ y que las prótesis arteriales infectadas no suelen producir hemocultivos positivos¹⁰³. Sin embargo, en diferentes estudios la endocarditis protésica no parece tener mayor índice de cultivos negativos que la nativa, sobre todo en el período tardío^{7,102}, y sólo la antibioterapia previa se ha relacionado con las endocarditis por cultivos negativos entre las endocarditis protésicas¹⁰². En nuestra serie el tipo de válvula y la localización no influyeron en el riesgo de cultivos negativos.

Algunos casos de endocarditis protésica pueden no llegar a ser diagnosticados por su pobre expresión clínica, microbiológicas y ecocardiográfica. Nosotros hemos observado que algunos pacientes con endocarditis por estafilococo coagulasa negativo tuvieron, antes del diagnóstico y coincidiendo con picos de fiebre aislados o con febrícula, 1 de 3 hemocultivos positivos que se consideraron no valorables, confirmándose posteriormente endocarditis infecciosa por estos microorganismos. Por ello creemos que ante un paciente portador de prótesis cardíaca con síntomas compatibles con endocarditis infecciosa con hemocultivos por

microorganismos de la piel, no significativos en otras circunstancias, deben ser al menos vigilados de forma estrecha, realizándose nuevas tomas de hemocultivos y ecocardiograma transesofágico y, en el caso de que fueran negativos, ser sometidos a seguimiento clínico.

La mayoría de las series se han recogido de forma retrospectiva^{3,26,88,89}. Es posible que esto pueda influir al haberse recogido los casos más floridos, sin haber diagnosticado pacientes con cultivos negativos en los que no se realizó histología. En algunos de nuestros centros los pacientes con dehiscencia las válvulas son cultivadas y el tejido perivalvular estudiado histológicamente para descartar endocarditis infecciosa, habiendo encontrado en nuestra serie una tendencia a una asociación entre la dehiscencia y la infección por estafilococos coagulasa negativos en los períodos intermedio y tardío.

Perfil microbiológico

Como en el resto de la literatura, se encontraron diferencias en el perfil microbiológico en relación con el tiempo diagnóstico.

Endocarditis precoz

Como vemos en la Tabla 39 el perfil es superponible a otras series con algunos matices.

Los microorganismos virulentos y los estafilococos coagulasa negativos predominan en los primeros 2 meses de la infección en todas las series, incluida la nuestra. Los estafilococos en conjunto suponen el 64% de los microorganismos de nuestra serie y la endocarditis por estos microorganismos fue la única variable microbiológica relacionada con el período precoz en el multivariado. Sin embargo, en la mayoría de las series los estafilococos coagulasa negativos son más frecuentes que los *S. aureus*, mientras nosotros encontramos predominio de

S. aureus. No obstante los intervalos de confianza de nuestros datos se superponen con los porcentajes de *S. aureus* de otras series por lo que no podemos afirmar que existan diferencias.

Tabla 39. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica precoz de algunas series con la nuestra.

% de microorganismos	Otras series ^{3,8,10,24,26,29,39}	Nuestra serie (% , IC _{95%})
<i>S. coagulasa</i> negativos	27-43	29 (11-47)
<i>S. aureus</i>	13-24	33 (14-52)
<i>Streptococci</i>	0-18	0
<i>Enterococci</i>	2-9	0
HACEK	0-18	0
Gram negative bacilli	0-19	8 (0-19)
Difteroides	0-9	0
Hongos	0-13	4 (0-12)
Otros	0-12	0
Desconocido	3-29	13 (0-26)
Polimicrobiana	0-6	13 (0-26)

Los microorganismos virulentos en conjunto son más frecuentes en este período, lo que es concordante con los datos de otros autores y que también puede explicarse por el rápido desarrollo de endocarditis clínicamente llamativa por microorganismos virulentos de adquisición nosocomial que facilitan un diagnóstico precoz, como veremos más adelante al hablar de la clínica.

En nuestra serie existe una mayor proporción de infección polimicrobiana en la endocarditis precoz pero el número de casos es insuficiente para demostrar significación estadística. Sin embargo, otros autores también encuentran mayor proporción de flora polimicrobiana en el período precoz, probablemente en relación con la presencia de catéteres en este período¹⁰.

En general, los microorganismos del período precoz coinciden con aquellos susceptibles de producir bacteriemia durante el período perioperatorio²⁵. Pero debemos explicar porqué algunos de ellos, en esencia estafilococos coagulasa negativos, debutan en el

período intermedio. A priori, podría deberse a la menor virulencia de algunas cepas, al menor inóculo de microorganismos, a la mejor capacidad defensiva del huésped o a la mayor expresividad clínica de los episodios de debut precoz.

Respecto a la virulencia de algunas cepas de microorganismos de la piel, llama la atención que en nuestra serie todas las endocarditis precoces causadas por microorganismos de la piel sean estafilococos coagulasa negativos y ninguno *Corynebacterium* o *Propionibacterium*, ambos germen poco virulentos. En este sentido se han descrito infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativos, principalmente *S. epidermidis*, con alta virulencia^{78,106,107}.

Respecto a la cantidad de inóculo, este factor se ha relacionado de forma clara con la capacidad de producir endocarditis, habiéndose demostrado que el inóculo de *S. epidermidis* necesario para producir endocarditis es superior al de *S. aureus*¹⁰⁸, y que a mayor cantidad de inóculo mayor probabilidad de endocarditis¹⁰⁹. Este inóculo procedería de un catéter o de una infección, por ejemplo de la herida quirúrgica. La heterogeneidad previsible entre los inóculos que cada paciente recibe podría explicar en parte por qué unos estafilococos coagulasa negativos producen endocarditis más rápido que otros.

También podría jugar un papel la capacidad defensiva del huésped que ya comentamos al hablar de la influencia de la localización de la endocarditis, con una mayor aunque inadecuada resistencia de la válvula aórtica frente a la mitral.

En este sentido, y aunque no alcance significación estadística por los pocos casos, llama la atención que los estafilococos coagulasa negativos del período precoz asientan sobre prótesis mitrales y los intermedios sobre la aórticas. Se puede especular que la localización de la válvula puede ser determinante para el tiempo de diagnóstico en el caso de los estafilococos coagulasa negativos.

Endocarditis intermedia

Los microorganismos de la piel, típicamente nosocomiales, se asociaron a la endocarditis intermedia incluso tras ajustar el análisis por la posición de la válvula (OR 2.7, IC_{95%} 1.3-5.6). Como ya hemos comentado en el epígrafe sobre epidemiología, existen datos que apoyan la adquisición durante el perioperatorio de estas infecciones y que no se diagnosticarían en el período precoz por los factores ya comentados, es decir, baja virulencia del microorganismo causal, menor inóculo, menor capacidad defensiva local (localización de la infección) o menor expresividad clínica.

Además es importante recordar que aunque los estafilococos coagulasa negativos no son microorganismos virulentos “per se”, diferentes estudios han demostrado que tienen predisposición para producir infección sobre materiales protésicos, que se debe a la facilidad para adherirse a la superficie de la prótesis y a la capacidad de estas bacterias de, una vez adheridas, producir una biocapa en la superficie de la prótesis los protegen de los antibióticos¹¹⁰⁻¹¹².

El proceso se inicia con el anclaje de los estafilococos a la superficie de la prótesis y está mediado por interacciones inespecíficas hidrófobas y de van der Waals entre la cápsula del microorganismo y el material protésico¹¹³. Posteriormente, entran en acción unos polisacáridos presentes en la cápsula bacteriana llamados adhesinas y otra serie de proteínas de membrana que facilitan la adhesión a la fibrina, que recubre el material protésico en los primeros momentos de su introducción en el organismo¹¹⁰.

Una vez adherido al material protésico, el estafilococo coagulasa negativo comienza a secretar una matriz polisacárida que envuelve por completo a la bacteria. Se trata de un material mucoide con una mezcla compleja de proteínas, monosacáridos y otros componentes no bien conocidos. El resultado es una colonia de bacterias que está bien adherida a una

prótesis y cubierta por completo por una sustancia gelatinosa. Este conjunto de bacterias y material mucoide se conoce como biocapa¹¹⁰.

Las biocapas han sido estudiadas en las infecciones sobre prótesis de cadera¹¹⁴. Las bacterias incluídas en ellos están protegidas de las defensas del huésped y de los antibióticos que no son capaces de penetrar a través de la sustancia mucoide pero también reciben escasa cantidad de micronutrientes. Así, en la profundidad del biofilm y cercanas a la superficie de la prótesis sobreviven un número de bacterias que tienen un metabolismo enlentecido y que se han denominado bacterias sésiles. Estas bacterias sésiles van aflorando lentamente hacia la superficie de la biocapa, donde tienen mayor acceso a los nutrientes por lo que pueden alcanzar su metabolismo normal. Son las llamadas bacterias planktónicas, que están en la superficie de la biocapa, que son responsables de las infecciones agudas y que son fácil blanco de los antimicrobianos. Sin embargo, los antibióticos eliminan con facilidad las bacterias planktónicas pero no las sésiles, que perpetúan el crecimiento de la biocapa de forma permanente e inexorable. En definitiva, la biocapa se constituye en una auténtica comunidad bacteriana organizada, con funcionalidad heterogénea y con sus propios mecanismos de defensa y comunicación¹¹¹.

No obstante, no todas las cepas de estafilococos coagulasa negativos son productoras de biocapas. Como era de esperar, datos procedentes de estudios animales así como investigaciones clínicas sugieren que las cepas de *S. epidermidis* productoras de biocapas son más patógenas en pacientes con material protésico¹¹⁵, así como más difíciles de curar^{112,116}.

En conclusión, sabemos que las endocarditis intermedias son mayoritariamente endocarditis producidas por estafilococos coagulasa negativos. Si extrapolamos los datos existentes sobre las cepas productoras de biocapas y su papel en las infecciones de cadera, especialmente en el período intermedio⁷⁶, podemos suponer que las endocarditis en este período pueden estar producidas por microorganismos productores de biocapas.

En definitiva, la clasificación actual de la endocarditis en función del tiempo diagnóstico en precoz (en el primer año) y tardía (después del primer año) se cuestiona con estos hallazgos. Nuestros datos sugieren que existe un grupo intermedio de endocarditis que aparece aproximadamente entre los dos meses y los dos años que presenta un perfil microbiológico característico y diferente de la endocarditis precoz y la tardía, similar al descrito para las infecciones de cadera⁷⁶.

Es difícil comparar nuestros datos con la mayoría de las series publicadas ya que no incluyen el período intermedio. Se muestran en la Tabla 40 algunas de ellas.

Tabla 40. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica intermedia		
% de microorganismos	Otras series^{8,11,39,45}	Nuestra serie (% , IC_{95%})
S. coagulasa negativos	30-41	44 (28-60)
<i>S.aureus</i>	10-15	10 (1-19)
<i>Streptococci</i>	7-10	8 (0-18)
<i>Enterococci</i>	6-12	5 (0-12)
HACEK	3-8	-
Gram negative bacilli	2-7	0
Difteroides	0-5	10 (1-20)
Hongos	10-15	3 (0-8)
Desconocido	0-10	15 (4-27)
Polimicrobiana	4-7	3 (0-8)

La proporción de estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium spp* y de difteroides parece superior a lo publicado, mientras la de hongos tiende a ser inferior, aunque no alcanza significación estadística por los pocos casos. Hemos comentado previamente que varios de estos microorganismos de crecimiento fastidioso se recuperaron del cultivo de la válvula, lo que puede contribuir a aumentar la proporción de los mismos en nuestra serie.

Endocarditis tardía

Todos los episodios causados por *S. viridans* excepto uno se producen en este período, pero ya comentamos que el análisis multivariado demostró que la razón es la predisposición de estos microorganismos a infectar las bioprótesis que, a medida que se deterioran, facilitan el desarrollo de la endocarditis y que por ello se infectan en el período tardío.

En la Tabla 41 se muestra la comparación entre el perfil microbiológico de nuestra serie con otras publicadas.

Tabla 41. Comparación del perfil microbiológico de la endocarditis protésica tardía de algunas series con la nuestra

% de microorganismos	Otras series ^{3,8,10,24,26,29,39#}	Nuestra serie %, IC _{95%}
<i>S. coagulans</i> negativos	11-28	11 (1-21)
<i>S. aureus</i>	11-21	14 (1-25)
<i>Streptococci</i>	15-35	22 (6-40)
<i>Enterococci</i>	7-18	14 (1-25)
HACEK	0-8	0
Gram negative bacilli	0-14	8 (0-17)
Difteroides	0-4	3 (0-7)
Hongos	0-5	3 (0-7)
Otros	0-9	5 (0-17)
Desconocido	4-16	16 (4-28)
Polimicrobiana	0-5	5 (0-13)

En las serie 3 y 26 se establece el punto de corte entre precoz y tardía en 2 meses, en el resto en un año.

Tanto en nuestra serie como en otras la flora de la endocarditis tardía es heterogénea, con cierto predominio de los estreptococos, como en la endocarditis nativa. Algunas series encuentran una mayor proporción de *S. viridans*, en torno al 30%²⁶, comparada con la nuestra (18.9%, IC_{95%} 6.2-31.5). La baja proporción de bioprótesis de nuestra muestra frente a esta serie puede ser la explicación. Igualmente, la proporción de *S. aureus* (13.5%, IC_{95%} 1.3-24.6) tiende a ser algo inferior a las descritas en algunas series, en las que supera el 20%^{26,37}, pero es similar a la descrita por Wilson en la serie de la clínica Mayo³.

En general se acepta que el perfil microbiológico es muy parecido al de la endocarditis nativa izquierda aunque en todas las series la proporción de estafilococos coagulasa negativos es superior en las protésicas tardías (en torno al 10-15%) comparado con las nativas, en torno al 5%^{7,45,92}.

5. Clínica

Retraso diagnóstico

En el análisis multivariado sólo se asociaron a diagnóstico en menos de 15 días de forma independiente las variables endocarditis precoz y endocarditis por *S. aureus*, mientras que las variables relacionadas con el retraso diagnóstico fueron la endocarditis intermedia y la presentación clínica como síndrome constitucional.

Nuestro estudio muestra algo realmente preocupante: que hasta un tercio de los pacientes son diagnosticados después de un largo período sintomático que en algunos casos llegó a ser superior al año. Además, este retraso fue más frecuente en el período intermedio, donde el diagnóstico desde que se iniciaron los síntomas de endocarditis se retrasó más de 15 días en el 61.5% de los episodios. En nuestra experiencia, muchos de estos pacientes del grupo intermedio no habían tenido fiebre continua pero sí febrícula o picos febriles aislados que remitieron espontáneamente o con ciclo cortos de antibióticos. La sospecha clínica, menor a medida que transcurre el tiempo desde la sustitución valvular, y las manifestaciones clínicas más inespecíficas, como la ausencia de fiebre o el patrón errático de la misma cuando existe, la presencia de astenia raramente asociada con una pérdida de peso importante... son probablemente los factores que explican este retraso. Es probable que el síndrome constitucional como síntoma relevante de la endocarditis protésica no ha sido reconocido por el clínico hasta ahora, aunque algunos autores citan esta forma de presentación¹¹.

Este hecho nos plantea por un lado que en los primeros dos años tras la sustitución valvular se debe buscar de forma exhaustiva la endocarditis en pacientes con astenia marcada y/o febrícula, y por otro lado que los métodos actuales de diagnóstico de la endocarditis no son eficaces para la detección precoz. Desde el punto de vista ecocardiográfico, hasta que la enfermedad no está avanzada no se produce una lesión detectable. Por ello, es posible que en estos pacientes sean necesarias otras técnicas como la PCR cuantitativa en sangre¹¹⁷, aún por implantar en la práctica clínica.

Nuestro hallazgo de que el diagnóstico de endocarditis por *S. aureus* se demora menos que en el resto de microorganismos se asemeja a lo conocido para la endocarditis nativa⁴ y está relacionado con la alta virulencia de este microorganismo que produce una clínica llamativa y de evolución aguda.

Forma de presentación

No hemos encontrado ninguna serie que diferencie entre las manifestaciones clínicas iniciales de la endocarditis protésica y las que presenta el paciente al ingreso. P. Hermans¹¹⁸ describe en un artículo de revisión sobre la clínica de la endocarditis de qué forma se manifiesta esta enfermedad para que sea reconocida por el clínico. Esta aproximación es en nuestra opinión la más razonable para guiar al médico a un diagnóstico precoz de la endocarditis, por lo que en nuestros pacientes recogimos por un lado las manifestaciones clínicas de debut y por otro lado las recogidas el primer día de ingreso, que son las reflejadas en la mayoría de las series.

En nuestra muestra, la endocarditis protésica debutó con manifestaciones múltiples en la mayoría de los pacientes, de forma similar a la endocarditis nativa⁴. Sin embargo, en aproximadamente un tercio sólo hubo una única forma de presentación, proporción llamativa

frente a la descripción clásica de la endocarditis en la que suelen asociarse varias formas de presentación^{4,118}.

Debemos destacar que un 20% de nuestros episodios no tuvieron fiebre como forma de presentación, proporción inferior a todas las series que señalan presencia de fiebre al diagnóstico superior al menos al 90%.^{3,5-8,11,26,39}. Es conocido que debemos descartar endocarditis cuando el paciente portador de una prótesis tiene fiebre inexplicada¹¹, por lo que la presencia de fiebre es clave para el diagnóstico clínico. Nosotros pensamos que nuestros datos avalan la sensación de que la endocarditis protésica ya está presente en muchas ocasiones antes de la aparición de síndrome febril, y que puede debutar con clínica cardíaca (insuficiencia cardíaca, soplo, alteraciones del ritmo cardíaco), como síndrome constitucional (sobre todo astenia) o como ictus sin fiebre, si bien no sea reconocida en algunos casos hasta la aparición de la fiebre.

Forma de presentación y tiempo diagnóstico

Las manifestaciones clínicas presentaron algunas peculiaridades en función del tiempo diagnóstico. Sin embargo, el análisis multivariado demostró que éstas se asocian fundamentalmente al microorganismo causal, y que son las diferencias en el perfil microbiológico en cada período las que condicionan la diferente clínica en función del tiempo diagnóstico.

Así, hemos podido establecer que cuando el paciente debuta con fiebre y clínica neurológica y/o cutánea es alta la probabilidad de endocarditis por *S. aureus*, mientras que este microorganismo es poco probable si el paciente no tiene fiebre desde el inicio del cuadro y debuta con síndrome constitucional. Esto es bien conocido en la endocarditis nativa⁴ y también ha sido descrito en la endocarditis protésica¹¹⁹.

Endocarditis precoz

Como ya hemos comentado, el perfil microbiológico de este período está dominado por los microorganismos virulentos (*S. aureus*, bacilos gram negativos, hongos), que en conjunto suponen más del 50% de los episodios, y por los estafilococos coagulasa negativos, de tal forma que los estafilococos en conjunto suponen más del 60%.

Por ejemplo, aunque en el período precoz la endocarditis tiende a presentarse como “fiebre y cardíaca”, en el análisis multivariado sólo encontramos asociación entre esta forma de presentación con la infección por estafilococos, siendo la prevalencia de estos microorganismos en este período la que justifica esta presentación como la más frecuente.

Igualmente, en la endocarditis nativa es conocido que los microorganismos virulentos producen una clínica más llamativa y de más rápida evolución, de hecho, este concepto llevó a la creación de los términos “endocarditis aguda” (típica de *S. aureus*) y “endocarditis subaguda” (típica de *S. viridans*)⁴. De acuerdo con estos datos, en nuestra serie la forma de presentación clínica de la endocarditis precoz es típicamente agresiva: el 70.8% de los episodios se diagnostican en menos de 15 días desde el inicio de la clínica, tienen fiebre el 91.7% de los episodios y disnea grado III-IV un 41.7%, y aunque ningún episodio se inició como shock séptico lo presentó el 20.8% durante la evolución del proceso. Datos similares ya fueron descritos Wilson³.

Es decir, podemos inferir que los estafilococos que fueron capaces de producir fiebre e inestabilidad hemodinámica son los que se diagnosticaron a las pocas semanas del inóculo, siendo por otra parte éste un escenario de alta sospecha de endocarditis para el clínico como reseñan otros autores^{8,11,39}.

Por otro lado, los fenómenos embólicos relacionados con la endocarditis (lesiones cutáneas, hematuria, ictus) o autoinmunes como la esplenomegalia son poco frecuentes en este período en nuestra muestra y concuerda con lo descrito por otros autores^{3,39}. Esto podría

deberse a varios factores, como la localización perianular de la infección, la rápida reintervención quirúrgica que acortaría el tiempo de riesgo para estos eventos o la menor virulencia de las cepas hospitalarias de *S. aureus*.

La diferente presentación clínica de la endocarditis precoz y tardía por *S. aureus* encontrada por nuestro grupo avala en parte estas hipótesis. Así, la endocarditis por *S. aureus* en el período precoz se caracterizó por fiebre con síndrome cardíaco, sobre todo disnea severa y extensión perivalvular de la infección (Tabla 28, Figura 21, pág 110). *S. aureus* multiplicó por 14 el riesgo de extensión perivalvular de la infección en el análisis multivariado en este período y el 75% de las endocarditis precoces por *S. aureus* tuvieron extensión perivalvular de la infección.

Desde el punto de vista fisiopatológico la endocarditis protésica precoz consiste en una infección por un microorganismo agresivo sobre una válvula recién operada, con los puntos perianulares frescos sobre tejido sin cicatrizar. En estas circunstancias, *S. aureus* produce inflamación purulenta local, perianular, con rápida destrucción de tejido, que se manifiesta clínicamente como fiebre y síntomas locales (disnea, extensión perivalvular de la infección, dehiscencia) que favorecen un tratamiento precoz (médico y/o quirúrgico) que yugulan la aparición de otras manifestaciones sistémicas como shock séptico, embolismo o clínica neurológica. Además, algunos de estos pacientes pueden estar ingresados en UCI y sedados siendo difícil valorar un deterioro claro de su situación neurológica al inicio de la clínica^{3,39}.

En cambio, en el período tardío la prótesis está endotelizada y la endocarditis se produce sobre la valva. Así, las manifestaciones clínicas de la endocarditis tardía por *S. aureus* se parecen más en nuestros pacientes a la endocarditis nativa, con predominio de la clínica sistémica relacionada con bacteriemia de alto grado, debutando bien como un cuadro séptico generalizado o bien como fiebre más clínica dependiente de un fenómeno embólico (60% de los episodios) neurológico, renal o cutáneo y mayor frecuencia de shock séptico al ingreso

(Tabla 28, Figura 21, pág 110). Los síntomas cardíacos son menos frecuentes, aunque al tratarse de un microorganismo altamente virulento la presencia de absceso perivalvular en este período sigue siendo elevada, y aunque no pudimos demostrar que *S. aureus* produzca extensión perivalvular de la infección con mayor frecuencia que otros microorganismos en este período ni el intermedio esto se debe probablemente al escaso número de episodios.

Por otro lado, se ha demostrado que todas las cepas de *S. aureus* no tienen la misma capacidad de desarrollar endocarditis en el modelo experimental sobre válvula nativa, incluso algunas tienen mayor capacidad de producir lesiones neurológicas¹⁰⁸. Así, como ocurre en la endocarditis nativa, podríamos postular que la endocarditis tardía por *S. aureus* está causada probablemente por cepas más virulentas que en la fase precoz. En este sentido, los pacientes recién operados son más susceptibles de infección nosocomial por cepas menos virulentas o por menos inóculo al estar el endotelio dañado por la cirugía reciente, mientras en la fase tardía es necesario más inóculo ya que la válvula está endotelizada, habiéndose descrito que la hipercoagulabilidad en el contexto de sepsis favorece la formación de vegetaciones trombóticas sobre el endocardio valvular¹²⁰.

Ya hemos comentado que no es bien conocido porqué algunos estafilococos coagulasa negativos de adquisición nosocomial debutan en el período precoz y otros en el intermedio. Decíamos que podría deberse a la mayor virulencia de algunas cepas, al mayor inóculo de microorganismos, a la mayor expresividad clínica de estos episodios de debut precoz o a la menor capacidad defensiva del huésped. Ya hicimos referencia a los dos primeros factores al hablar de la microbiología.

Respecto al papel de la asociación entre la clínica florida y el período precoz, se podría lanzar la hipótesis de que es más probable que se diagnostiquen pronto las infecciones adquiridas en la cirugía que producen una clínica más sospechosa de endocarditis y que hacen pensar al clínico en este diagnóstico. En contra de este argumento diferentes autores sugieren

que la endocarditis protésica precoz a veces queda clínicamente solapada y enmascarada por otras infecciones nosocomiales, como neumonía o infección de la herida quirúrgica^{3,6,39}. Efectivamente, es difícil distinguir en muchas ocasiones cuándo comienza la clínica de la endocarditis en el seno de un paciente febril que acaba de ser operado recientemente de una cirugía cardíaca y con una larga estancia en la UCI con varios catéteres intravasculares, en muchas ocasiones aún intubado y sedado, pero hoy en día esta dificultad es menor al disponer del ecocardiograma transesofágico.

Como ya hemos comentado, en nuestro estudio, realizado en la era del ecocardiograma transesofágico, encontramos que aunque la forma de presentación de la endocarditis precoz es en su mayoría fiebre y síndrome cardíaco, síntomas cardinales de la endocarditis infecciosa, el análisis multivariado sugiere que el diagnóstico en el período precoz no es en realidad el factor determinante en la presentación clínica, ya que la presentación fiebre y cardíaca se asocia a infección por estafilococos y la insuficiencia cardíaca grado IV se asocia a dehiscencia. Tampoco pudimos demostrar ninguna diferencia entre las manifestaciones clínicas de los estafilococos coagulasa negativos del período precoz y tardío (Tabla 34, Figura 30).

Es decir, que serían la virulencia de la cepa del estafilococo y la dehiscencia precoz de la prótesis las que producen una clínica llamativa y de rápida evolución que favorece el diagnóstico en el período precoz.

Estos datos también sugieren que es probable que la defensa del huésped a nivel local juegue un papel. Cuando se infectó en el perioperatorio la válvula mitral existió una mayor tendencia a aparición de dehiscencia precoz, quizá porque la prótesis infectada en esta localización es menos estable o porque en esta localización la capacidad defensiva del huésped es menor que a nivel aórtico⁹⁸. Ya hemos comentado que este aspecto parece más determinante en las endocarditis por estafilococos coagulasa negativos.

Finalmente, otra posibilidad que no hemos reseñado hasta ahora y que puede explicar el diagnóstico precoz de algunos estafilococos coagulasa negativos es que el diagnóstico de endocarditis se realice en algunas ocasiones a posteriori tras el cultivo de una prótesis que ha sido necesario cambiar por otro motivo. Es decir, podemos pensar que el clínico, en presencia de disnea severa y soplo, solicita un ecocardiograma donde se encuentra dehiscencia, se realiza cirugía urgente y el diagnóstico de endocarditis se hace a posteriori tras recibir el cultivo de las válvulas. Apoya este hecho el que la dehiscencia se asocie al diagnóstico microbiológico por cultivo de la prótesis en nuestra serie y a que a su vez la presencia de dehiscencia se asocie a cirugía urgente. Además, en las endocarditis precoces causadas por estafilococos coagulasa negativos se encontró que existía dehiscencia de la prótesis en el 50% de los episodios y que la presencia de soplo de reciente aparición fue predictor de la misma. La disnea severa no alcanzó significación en el multivariado aunque no hubo suficiente potencia estadística al tratarse de pocos casos.

En resumen, la forma de presentación clínica de la endocarditis precoz es llamativa y aguda, lo que favorece el diagnóstico en este período. Esto es acorde con lo conocido sobre la endocarditis nosocomial, donde se ha recomendado que se sospeche endocarditis en pacientes con fiebre inexplicada o bacteriemia persistente tras la extracción de un catéter en pacientes con prótesis valvular^{11,121}.

Endocarditis intermedia

La fisiopatología de la endocarditis intermedia es similar a la precoz, ya que es de origen nosocomial y se asienta sobre el ánulo, con algunas diferencias que ya hemos comentado, sobre todo en el microorganismo causal que es menos virulento (pero con predominio de estafilococos coagulasa negativos productores de biocapas), siendo posible que también influyan otros factores como un menor inóculo o una contención incompleta de la

infección por parte del huésped, sobre todo en presencia de válvula aórtica metálica. El resultado es que se produce una clínica poco llamativa que favorece una infección más larvada aunque no por ello menos destructiva.

La forma de presentación cardíaca es igual de frecuente en el período precoz que en el intermedio. Sin embargo, mientras en el período precoz predomina la insuficiencia cardíaca severa, las manifestaciones cardíacas del período intermedio son la presencia de nuevo soplo y el bloqueo AV, ambos signos clínicos recogidos el primer día de ingreso; lo que apoya nuevamente que este tipo de endocarditis va extendiéndose de forma larvada hasta que es diagnosticada.

Además, en el análisis univariado encontramos que los microorganismos de la piel y el período intermedio se asociaron a mayor probabilidad de debut sin fiebre y con síndrome constitucional, forma de presentación más fáciles de pasar por alto. Aunque no pudimos confirmar estas asociaciones en el análisis multivariado, es plausible que al menos un grupo de endocarditis intermedias causadas por estos microorganismos, aún iniciando la infección en el período nosocomial, cuando ésta ocurre sobre la válvula aórtica, no tienen virulencia para provocar fiebre alta ni producen daño estructural suficiente como para causar perturbaciones hemodinámicas o alteraciones del ritmo al inicio de la infección, provocando síntomas inespecíficos (síndrome constitucional) durante semanas, y no siendo diagnosticados hasta que el daño es extenso (infección perivalvular o dehiscencia asociada a soplo o bloqueo AV), de forma similar a como ocurre en otras infecciones protésicas causadas por microorganismos parecidos, en especial estafilococos coagulasa negativos, por ejemplo en la cadera⁷⁶. Si estas endocarditis fueran diagnosticados de forma precoz es indudable que su pronóstico pudiera mejorar.

A favor de esta hipótesis encontramos que uno de los factores de riesgo de complicación perivalvular fue el diagnóstico en el período intermedio. Esto supone que el

tiempo sería un factor importante en el daño estructural causado al anillo: cuanto más tardemos en diagnosticar una endocarditis nosocomial más daño estructural producirá, independientemente del microorganismo causal. Además, la extensión perivalvular de la infección no se asocia al microorganismo causal de forma independiente. Si *S. aureus* produce esta complicación sobre todo en el período precoz, los estafilococos coagulasa negativos lo harán sobre todo en el período intermedio porque necesitan más tiempo para producir el daño estructural ya que su virulencia es menor. Como discutiremos más adelante, la localización aórtica de la infección será el otro factor determinante en la producción de abscesos/fístulas en este período.

Endocarditis tardía

A diferencia de las fases más precoces en que pueden intervenir otros factores, la forma de presentación clínica en el período tardío está íntimamente relacionada con el microorganismo causal, como ocurre en la endocarditis nativa. Como ya hemos comentado previamente, los microorganismos virulentos (sobre todo *S. aureus*) producen la clínica más séptica que lleva al diagnóstico en menos de 15 días, con manifestaciones neurológicas, cutáneas, renales, shock séptico y embolismos, siendo también elevada la prevalencia de extensión perianular de la infección.

Por el contrario, la clínica de los microorganismos de la piel, como ocurre en el período intermedio en el que estos microorganismos son los más frecuentes, es menos llamativa, con menos proporción de casos con fiebre y más con síndrome constitucional.

Es resumen, el síndrome constitucional (especialmente astenia) y la ausencia de fiebre se relacionaron con las endocarditis causadas por microorganismos no virulentos, tanto en el grupo intermedio como en el tardío, y en presencia de estos síntomas y signos el médico debe mantener una alta sospecha. Incluso con hemocultivos negativos y ecocardiograma

transesofágico normal no se podrá descartar completamente la endocarditis protésica, por lo que estos pacientes deberán ser vigilados de forma estrecha durante un largo período de tiempo, bien hasta que desaparezcan los síntomas o bien hasta que se confirme el diagnóstico.

Finalmente, otras manifestaciones clásicas de endocarditis nativa como la presentación cutánea o la esplenomegalia son más frecuentes en el período tardío que en el precoz o el intermedio y están relacionadas con la infección por *S. viridans* o enterococo, dos microorganismos clásicos de la endocarditis nativa.

Hallazgos clínicos hasta el ingreso

En los pacientes que no fueron diagnosticados al inicio de los síntomas se fueron añadiendo nuevas manifestaciones clínicas que sí estaban presentes al ingreso. Un resumen de las características clínicas descritas en otras series se muestra en la Tabla 42, en la que se comparan con nuestros resultados.

Tabla 42. Comparación de la clínica de la endocarditis protésica precoz y tardía^{3,5,6,7,26,122}				
	Precoz		Tardía	
	Otras	San Martín	Otras	San Martín
Fiebre	90-100	92 (81-100)	95-100	87 (75-98)
Tiritona	60	50 (30-70)	75	41 (25-56)
Nuevo soplo de regurgitación	40-70	46 (26-66)	40-60	41 (25-56)
Shock	33	0	0-10	14 (1-25)
Insuficiencia cardíaca	30-100	50 (30-70)	30-65	51 (35-68)
Esplenomegalia	16-20	0	20-25	19 (6-32)
Manifestaciones cutáneas	5-20	4 (0-12)	15-35	27 (13-41)
Alteraciones de la conducción nuevas	15-20	4 (0-12)	5-15	11 (1-21)
Leucocitosis > 12000	40	-	28	-
Embolismos sistémicos	5-40	13 (0-26)	10-40	19 (6-32)

En nuestra serie consideramos precoz menos de 2 meses y tardía más de dos años, no se incluyen las intermedias en esta Tabla.

Debido a la división del tiempo diagnóstico que realizamos en nuestros pacientes y que ya hemos justificado previamente, así como a la heterogeneidad del tiempo diagnóstico y del

perfil microbiológico de las series publicadas, no todos nuestros hallazgos son comparables con otras series, en especial porque no existen datos clínicos referidos específicamente a la endocarditis intermedia.

La frecuencia de fiebre es similar a otras series (superior al 90%), aunque encontramos una tendencia a menor presentación de fiebre en el período intermedio en nuestra serie (79.5%, IC_{95%} 67-92). Nosotros no encontramos diferencias en la frecuencia de tiritona, aunque en la serie de la Mayo los escalofríos eran más frecuente en la endocarditis tardía (74%) que en el precoz (59%) y en cualquier caso superior a la nuestra, aunque esta variable es difícil de comparar ya que las series no diferencian claramente entre escalofríos y tiritona.

Debemos destacar la alta proporción de episodios que se presentaron con insuficiencia cardíaca en los tres grupos, superior al 40%. Este hallazgo confirma lo descrito en otras series que incluso ha llevado a proponer la aparición de insuficiencia cardiaca como criterio clínico menor en los criterios de Duke aplicados a las prótesis metálicas²⁶. Esta proporción es superior a la serie de la Mayo³, que es del 30% en ambos períodos, y a la descrita para la endocarditis nativa^{4,122}. Una posible explicación estaría en la introducción del ecocardiograma transesofágico, que ha permitido identificar la endocarditis en cuadros de insuficiencia cardiaca que con los criterios clásicos necesitaban la presencia de fiebre y hemocultivos positivos para ser considerados como tal.

Finalmente, debemos destacar que, en cualquier período de tiempo diagnóstico, la presencia de disnea severa y de soplo al ingreso se relaciona directamente con la presencia de dehiscencia en el ecocardiograma.

La presencia de nuevo soplo es similar en ambos grupos en nuestra serie (46 y 41%) y no presenta diferencias con otros autores. Sin embargo nosotros detectamos una tendencia a mayor presencia de soplo en el período intermedio (64%) que no fue significativa. En la serie

de la Mayo³ encuentran más soplos en el grupo precoz (68%) que en el tardío. Debido a que este signo clínico se asoció en nuestra serie con la presencia de dehiscencia, que llegó a ser del 44% en el grupo intermedio, es posible que otras series tengan diferente incidencia de esta complicación. Este dato no se refleja en las series clásicas, incluida la de la Mayo. Pérez-Vazquez et al²⁶ recogen un 42% de pacientes con soplo al ingreso tanto en endocarditis precoz como tardía, con un porcentaje de dehiscencias similar en ambos grupos, en torno al 20%.

Es bien conocida que las alteraciones en la conducción son más frecuentes en la endocarditis protésica que en la nativa^{4,5,26}. Sin embargo, nuestro porcentaje de nuevas alteraciones de la conducción en el período precoz (4%, IC_{95%} 0-12) es inferior a lo descrito en otras series que se encuentra entre un 15-20% (17% en la serie de Wilson de la Mayo³). Quizá esto se debe a que estas series son de periodos donde no existía el transesofágico, el diagnóstico era más tardío y por tanto la extensión de la infección era mayor. Sin embargo, esta complicación durante el período tardío de nuestra serie (11%, IC_{95%} 0-21) es similar a lo publicado (Tabla 42).

Existe en la literatura gran controversia sobre los factores asociados con las manifestaciones neurológicas, cuyo impacto es importante porque condicionan el pronóstico final del paciente sobre todo en caso de ictus invalidante. En nuestra serie el tamaño de la vegetación mayor de 10mm, la endocarditis tardía y la infección por *S. aureus* fueron factores independientes relacionados con las manifestaciones neurológicas antes y después del ingreso. Por otro lado, se ha planteado que las manifestaciones neurológicas pueden estar condicionadas por la anticoagulación. Así, si el paciente no está en rango de anticoagulación, se ha encontrado que la proporción de complicaciones neurológicas es del 38-71% frente al 8-10% de los paciente anticoagulados correctamente, aunque en este caso el riesgo de que la complicación sea hemorrágica aumenta¹²³.

Respecto al tamaño de la vegetación se discute en el apartado sobre ecocardiografía, mientras que la mayor prevalencia de embolismos al sistema nervioso central en la endocarditis tardía^{3,26} y en la endocarditis por *S. aureus*^{119,124} es concordante con los resultados de otras series.

Por el contrario, nuestra tasa global de embolismos es similar en los períodos precoz y tardío y se encuentra dentro del rango descrito en la literatura. La proporción de embolismos presenta gran disparidad entre las series (Tabla 42) probablemente por diversos factores, como la heterogeneidad de las muestras, la inclusión de embolismos pre y postratamiento o la propia definición de embolismo. Otros autores han encontrado asociación entre la tasa de embolismos y la infección por *S. aureus* en series que incluían endocarditis nativas¹²⁴. Nuestros datos no alcanzan significación estadística probablemente por falta de muestra, ya que el 60% de los 5 episodios por endocarditis protésica tardía por *S. aureus* tuvieron embolismos sistémicos, proporción muy superior al resto de la muestra.

Por otro lado, la infección por *S. aureus* se asoció a presencia de shock séptico durante el ingreso en el multivariado (OR 6.5, IC_{95%} 1.9-21.7, p=0.002). Por ello fue llamativa en nuestra serie la ausencia de shock al ingreso en el grupo precoz. Debemos considerar que nuestros datos hacen referencia a los signos y síntomas al inicio del cuadro, no durante su evolución posterior, y además para estos pacientes no pudimos considerar en todos los casos las primeras manifestaciones clínicas al ingreso ya que algunos estaban ingresados en UCI tras la cirugía, por lo que se consideraron los primeros síntomas y signos desfavorables en la evolución del postoperatorio que eran compatibles con endocarditis, que en ningún caso fue shock séptico inicialmente. De hecho, durante el ingreso entraron en shock séptico el 21% (IC_{95%} 4-37) de las endocarditis precoces, cifra similar a la descrita en otras series que no precisan los síntomas y signos iniciales.

En cambio, la incidencia de shock fue superior a la serie de la Mayo³ en el período tardío. El perfil microbiológico no explica esta diferencia ya que fue similar (11% de *S. aureus* vs 14% de la nuestra), aunque el intervalo de confianza de nuestro resultado engloba los porcentajes de otras series.

Finalmente, nuestra proporción de esplenomegalia y de lesiones cutáneas en el grupo precoz también es inferior a otras series, quizá porque nuestros datos se refieren a los hallazgos del ingreso o por el diagnóstico más precoz con el ETE. Tampoco podemos olvidar que otras series tienen diferente perfil microbiológico, por ejemplo la serie de Pérez-Vázquez et al²⁶ tiene un 24% de estreptococos y enterococos en el período precoz, mientras que en nuestra serie no hubo ninguno. Nuestros análisis encuentran relación entre la esplenomegalia y las lesiones cutáneas con la infección por estos microorganismos y el diferente perfil microbiológico explicaría estas diferencias.

En definitiva, como datos a destacar en la endocarditis precoz de nuestra serie tenemos porcentajes similares de fiebre, escalofríos y nuevo soplo. La insuficiencia cardíaca es más frecuente que en las series clásicas. Tenemos menor proporción de shock, esplenomegalia, lesiones cutáneas, alteraciones de la conducción y embolismos sistémicos en la comparación con otras series. Estas diferencias podrían deberse al diagnóstico precoz por ETE, a la intervención médica más rápida o a menor inóculo por mejora de las técnicas quirúrgicas y de profilaxis.

Respecto a la endocarditis tardía, no encontramos diferencias con otros grupos en nuevo soplo, shock, insuficiencia cardíaca, esplenomegalia, manifestaciones periféricas, alteraciones de la conducción, y embolismos sistémicos; y sí una menor proporción de fiebre y tiritona. Posiblemente hay menos diferencias en los casos de la endocarditis tardías, en la que

el retraso en el diagnóstico es mayor, porque la clínica al ingreso esté más establecida que en el período precoz.

6. Ecocardiograma

Hallazgo y tamaño de las vegetaciones

Nuestro estudio demuestra que, a pesar de la mayor sensibilidad del ecocardiograma transesofágico, en la cuarta parte de los episodios no se objetivan vegetaciones. En otras series que utilizan ecocardiograma transesofágico se obtienen similares resultados^{26,37,87,125} e incluso en algunas series el hallazgo de vegetaciones es aún inferior aunque en ellas se incluyen pacientes con ETT^{88,89}. Esta proporción aparece en cualquier caso inferior a lo descrito para la endocarditis nativa^{45,94,126}, y se debe a la patogenia diferente de la infección protésica que se localiza en la mayoría de los casos en la región perianular y no en las valvas.

Además, encontramos en el análisis multivariado que la ausencia de vegetación es un factor predictor de insuficiencia cardíaca severa secundaria a dehiscencia. Este hallazgo se explicaría porque la dehiscencia produce una clínica tan aguda que no hay tiempo a que se desarrolle la vegetación. En este sentido hubiera sido esperable una mayor presencia de vegetaciones en la endocarditis tardía ya que en este período la infección se inicia en la superficie de la valva, como encuentran otros autores²⁶. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias en la presencia o tamaño de las vegetaciones entre los tres grupos de tiempo diagnóstico. Posibles explicaciones a esta ausencia de diferencias podrían ser que algunas endocarditis tardías fueran contraídas en el acto periperatorio y tuvieran un período de incubación mayor de dos años, que la anticoagulación propia de los pacientes portadores de prótesis inhibiera la formación de vegetaciones como se ha demostrado en la endocarditis trombótica no bacteriana¹²⁷, o que mecanismos que alteran la endotelización de la valva

impidieran el desarrollo de la vegetación; nosotros hemos encontrado prótesis no endotelizadas sin vegetaciones en endocarditis por *Propionibacterium* (datos no publicados).

El tamaño de la vegetación mayor de 10 mm multiplicó por 4 el riesgo de ictus. Intuitivamente es lógico que vegetaciones grandes sean más propensas a romperse y embolizar, de hecho las vegetaciones fúngicas de gran tamaño se han relacionado con mayor tasa de embolismos^{128,129}, aunque esto no se ha podido demostrar de forma unánime en todos los estudios. Por ejemplo, Mugge y cols.¹³⁰ encuentran que el tamaño de la vegetación sólo influye en la endocarditis mitral nativa, pero no en la nativa aórtica ni en la protésica. Steckelberg y cols¹²⁴ sólo encontraron influencia del tamaño en endocarditis por estreptococos. Un metaanálisis de Tischler¹³¹ apoya que el riesgo de embolismo es mayor con vegetaciones de más de 10mm. En un estudio reciente, prospectivo y con ecocardiograma transesofágico realizado por nuestro grupo tras el inicio del tratamiento antibiótico adecuado¹³², el tamaño de la vegetación sólo aumentó el riesgo de embolia en las infecciones por estafilococo, aunque existía una tendencia a que el riesgo de embolismo de las prótesis metálicas fuera similar al de la endocarditis nativa. Sin embargo, todos estos trabajos incluyen infecciones nativas y protésicas, sin encontrarse en ellos que esta variable influya en el riesgo de embolización.

Nosotros encontramos que *S. aureus* produce vegetaciones de mayor tamaño. Otros autores sólo han encontrado asociación entre el tamaño de la vegetación y la infección fúngica^{128,129}. Sin embargo, el tamaño de la vegetación y *S. aureus* son factores predictores en varios estudios de embolismo especialmente cerebral, por lo que es posible que estén relacionados aunque el número escaso de pacientes en los trabajos publicados no haya permitido demostrar dicha asociación de forma unánime. Sobre este punto, Bhadki¹³³ demostraron que algunas toxinas de *S. aureus* pueden contribuir a aumentar el tamaño de la verruga, y también se ha encontrado en modelos experimentales de endocarditis infecciosa que

la resistencia in vitro del *S. aureus* a la actividad microbici­da de las plaquetas se asocia con un mayor riesgo de diseminación hematógena¹³⁴.

Extensión perivalvular de la infección

La extensión perianular de la infección fue algo frecuente en nuestro estudio, acorde a la fisiopatología de esta infección. De forma similar a otros^{37,59,89,125}, la proporción global de abscesos, fístulas o pseudoaneurismas en nuestra serie ronda el 50% mientras estas complicaciones aparecen en torno al 20% de las endocarditis nativas^{4,45}. Como ya hemos comentado previamente, esto se debe que en la mayoría de los casos la infección de la prótesis valvular se origina en el anulo. Sin embargo, existen otros factores que favorecen la aparición de esa complicación.

La correlación entre la posición aórtica y la extensión perianular de la endocarditis que hemos encontrado ha sido descrita en otros estudios tanto en válvulas protésicas como nativas^{11,26,60-66,135,136}, ya hemos comentado que se relaciona probablemente a factores locales que producen una contención incompleta de la infección en esta localización.

Igualmente, como en nuestro estudio previo, encontramos que la presencia de bloqueo AV en el EKG de reciente comienzo antes o durante el ingreso es un predictor de extensión perianular de la endocarditis independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la cirugía y del microorganismo causal, aunque la mayoría de las veces que existe esta complicación no hay alteración de la conducción^{26,64,66,135}.

Sin embargo, no existían datos sobre la asociación de esta complicación con la endocarditis intermedia. En nuestra serie, la mayoría de las válvulas afectadas del grupo intermedio fueron aórticas, el 71% se infectaron por microorganismos de la piel y el 83.3% produjo extensión perivalvular de la infección. Además, la infección por estafilococos coagulasa negativos presentó una tendencia como predictor de dehiscencia de prótesis en el

período intermedio y en el tardío pero no en el global de la muestra. Es decir, la infección por microorganismos de la piel (sobre todo estafilococo coagulasa negativo) en la localización aórtica predispone a la extensión perianular de la endocarditis de forma lenta y no sería clínicamente llamativa hasta el período intermedio. Esta asociación no se explica por la virulencia del microorganismo porque los microorganismos de la piel no fueron per se un factor de riesgo para extensión perianular de la infección en el análisis multivariado global. Esto sugiere que estos microorganismos precisan como condición para producir esta complicación la infección sobre el anillo aórtico y un tiempo prolongado de evolución que abarcaría desde la adquisición de la infección en el período perioperatorio hasta el diagnóstico en el período intermedio.

Por otro lado, en el período precoz la presentación clínica con fiebre y síndrome cardíaco y la endocarditis por *S. aureus* se relacionan con esta complicación. *S. aureus*, dotado de una rápida capacidad destructiva local, ocasionaría abscesos perianulares con clínica muy expresiva, como ya hemos comentado.

En definitiva, y analizando los hallazgos clínicos y ecocardiográficos de los microorganismos de la piel en los períodos precoz e intermedio, podemos lanzar la hipótesis de que si la endocarditis adquirida en el perioperatorio causada por estos microorganismos produce dehiscencia rápida de la prótesis, traducida clínicamente como soplo e insuficiencia cardíaca, la clínica será llamativa y los pacientes serán diagnosticados en el período precoz. Esto sería más probable si el microorganismo es virulento o la infección ocurre sobre un prótesis mitral.

Por el contrario, si estos microorganismos no provocan dehiscencia rápidamente producen una infección crónica con clínica poco llamativa que, con el tiempo, desemboca en un absceso/pseudoaneurisma/fístula que, por su escasa virulencia, estos microorganismos no

pueden producir en el período precoz, siendo además más probable si infectan la válvula aórtica.

Para ilustrar esta hipótesis vemos que las endocarditis del grupo precoz producidas por estafilococos coagulasa negativos tuvieron fiebre el 85.7%, se diagnosticaron en menos de 15 días el 77.8 % de los casos y sólo produjeron infección perivalvular el 22.2% de los episodios. En el período intermedio, tuvieron fiebre el 76.5%, se retrasó el diagnóstico más de 15 días en el 64.7 % y tuvieron infección perivalvular el 76.5%.

Creemos que estos resultados tiene importantes repercusiones prácticas. Nuestros hallazgos sugieren que este tipo de endocarditis está presente en el período perioperatorio, pero no se diagnostica porque no se sospecha, porque clínicamente es poco llamativa o porque los criterios diagnósticos de endocarditis no son suficientes (hemocultivos negativos, ausencia de vegetaciones, dehiscencia o extensión perianular de la infección).

Ejemplos de clínica en este período pueden ser febrícula, astenia, disnea de moderados esfuerzos o episodios de insuficiencia cardíaca de repetición sin causa aparente. Una detección y tratamiento precoz es fundamental para evitar la destrucción del tejido perianular.

Finalmente, ya comentamos que en cualquier período de tiempo diagnóstico, la presencia de disnea severa y de soplo al ingreso se relaciona directamente con la presencia de dehiscencia en el ecocardiograma. Esta asociación también ha sido demostrada con datos anatomopatológicos¹³⁶.

7. Cirugía

Se operó un total de 58 pacientes, proporción similar a la descrita en la mayoría de las series^{3,6,36,88,104,122,137}. Una serie reciente tiene un porcentaje superior de cirugía global²⁶, 87% (84% precoz, 88% tardía) con similares resultados en cuanto a mortalidad.

La edad y su comorbilidad asociada puede explicar que la edad media de los pacientes operados es inferior a la de los pacientes no operados¹²².

En la introducción comentábamos que la indicación quirúrgica de la endocarditis protésica está basada en estudios no aleatorizados y en opinión de expertos, y en la Tabla 8 (pág 21) mostramos las indicaciones más aceptadas. En nuestra serie evaluamos en todos los episodios cuál fue la indicación de cirugía para valorar cuales son las causas más frecuentes que obligan a la sustitución de la prótesis y si existen diferencias en función del tiempo diagnóstico o el microorganismo.

De forma global, la indicación de cirugía más frecuente fue insuficiencia cardíaca en 41 episodios (en 17 de ellos fue la única indicación), seguida de extensión perianular de la infección en 30 casos, infección persistente en 25, microorganismo causal (hongos, *S.aureus*, estafilococos, bacilos gram negativos) en 13, embolismo en 12 y disfunción valvular sin insuficiencia cardíaca en 12. En general estas indicaciones son similares a otros trabajos recientes¹²².

Como vemos en la Tabla 30, Pág 116, el microorganismo causal es determinante como predictor de indicación de la cirugía. Así, *S. aureus* tuvo más de una indicación quirúrgica en más del 50% de los casos (por encima del 50% se operaron por infección persistente, insuficiencia cardíaca o extensión perianular de la infección, y un 33% por existencia de embolismos, indicación que prácticamente no existió en los otros grupos de microorganismos); en el lado opuesto las endocarditis por *S. viridans* o enterococos apenas tuvieron indicaciones quirúrgicas, lo que unido a la mayor supervivencia de este grupo sugiere que estas endocarditis

van bien sin necesidad de cirugía porque son menos agresivas, tanto a nivel local como sistémico, que las endocarditis por estafilococos.

Sin embargo, no encontramos que las endocarditis por *S. aureus* se operaran más que las producidas por otros microorganismos, lo que es llamativo ya que se ha preconizado que estas endocarditis se benefician de cirugía precoz ya que impiden el desarrollo de complicaciones¹²⁴. La explicación es que la situación clínica de algunos de estos pacientes les impidió llegar a quirófano: sólo se operaron 9 de los 15 con indicación quirúrgica, porcentaje inferior al resto de los microorganismos. En el caso de los pacientes que se operaron, la mortalidad fue similar al resto, 30%, lo que concuerda con la recomendación de que los pacientes con endocarditis protésica por *S. aureus* en los que esté indicada la cirugía deben operarse de forma precoz. Sin embargo, otros autores¹³⁸ apuntan que no todas estas endocarditis se benefician de la cirugía, si no existe indicación por insuficiencia cardiaca o extensión perianular de la infección el beneficio es menor. En este trabajo sobre endocarditis protésica por *S. aureus* se encuentra que el subgrupo con menor mortalidad es el que tiene indicación quirúrgica y se opera y es similar a nuestra serie (29%).

Por tanto, las endocarditis por *S. viridans* se operaron menos y tienen menor mortalidad que los otros microorganismos, lo que sugiere que, como en la endocarditis nativa, pueden ser tratados de forma más conservadora con éxito. Truninger⁸⁹ apoya el tratamiento médico en pacientes con endocarditis no estafilocócica si no tienen abscesos o dehiscencia y presentan estabilidad hemodinámica.

Sin embargo, llama la atención que la única indicación quirúrgica que no se asocia al microorganismo causal es la extensión perivalvular de la infección, que sin embargo fue la única indicación relacionada con el tiempo diagnóstico ya que fue más frecuente en el grupo intermedio.

La presencia de extensión perivalvular de la infección y dehiscencia se asociaron con la necesidad de cirugía como parte del tratamiento de la endocarditis infecciosa protésica, lo que explica que se operen más pacientes en el período intermedio. Ambas complicaciones son una de las indicaciones absolutas de cirugía en la endocarditis protésica^{6,7}

En el multivariado, el retraso diagnóstico desde la aparición de los primeros síntomas fue un factor de riesgo para operarse sobre todo al excluir los pacientes del grupo precoz.

La presencia de dehiscencia de prótesis se asoció a necesidad de cirugía urgente en el análisis multivariado global, ya hemos comentado que estos pacientes tiene insuficiencia cardíaca severa, resultado similar a otras series⁸⁹.

8. Mortalidad

La mortalidad global fue elevada (35%), similar a series recientes y ha disminuído en las últimas décadas al compararla con otras series clásicas (Tabla 43).

MORTALIDAD HOSPITALARIA (%)	GLOBAL	E. PRECOZ	E. TARDÍA	E. INTERMEDIA
San Martín 2005 (n=100)	35.0 (26-44)	25.0 (8-42)	29.7 (15-44)	46.1 (31-62)
Tornos 2005 ¹²² (n=41)	14.6	-	-	-
Chirouze* 2004 (n=61)	47.5	-	-	-
Pérez-Vázquez 2000 ²⁶ (n=93)	37.5	39	36	
Castillo 2000 ⁸⁷ (n=43)	23	50	10	29
Truninger 1999 ⁸⁹ (n=49)	30			
John* 1998 ¹¹⁹ (n=33)	42			
Tornos 1997 ³⁷ (n=59)	-	-	25	
Grover 1994 ²³ (n=66)	45			
Ismail 1987 ³⁰ (n=58)	53			
Calderwood 1985 ¹⁸ (n=116)	23			
Masur 1980 ³¹ (n=48)	69	75	66	
Dismukes 1979 ¹³⁷ (n=105)	29	41	21	
Rossiter 1978 ⁸⁶ (n=51)	35	56	31	
Karchmer 1978 ³⁴ (n=43)	-	-	53	
Slaughter 1973 ⁸⁴ (n=48)	60	87	36	

* Sólo *S. aureus*

En nuestra serie encontramos en el análisis multivariado de toda la muestra que se asociaron a mayor mortalidad la extensión perianular de la infección (OR 2.7, 1.2-6.5) y la

presencia de shock séptico en algún momento de la evolución antes o durante el ingreso (OR 10.4, 2.7-39.6), y que son reflejo del daño local y sistémico graves producido por la infección.

Varios autores han tratado de identificar los factores predictores de mortalidad en diferentes series de endocarditis protésicas, habiéndose reconocido la extensión perianular de la infección^{30,34,89,119} infección no estreptocócica^{30,34,35,37}, insuficiencia cardíaca^{23,30,34}, endocarditis protésica precoz³⁰, tratamiento médico^{30,119}, fiebre³⁴, dehiscencia³⁴, ictus¹³⁸ o la posición aórtica⁵. A continuación analizamos detalladamente estos factores.

En nuestra opinión existen datos suficientes para concluir que la extensión valvular de la infección es determinante para el pronóstico de estos pacientes, especialmente en el período intermedio en el que el daño perivalvular es probablemente más extenso que en el precoz. Este dato es dramático ya que estos pacientes arrastran la infección desde la cirugía y su diagnóstico precoz es clave para su supervivencia.

Por otro lado nuestros datos concluyen que la afectación sistémica grave (shock séptico) es el otro factor que afecta la supervivencia y que otras variables como el microorganismo (*S. aureus* o *S. viridans*) son confusores, no siendo determinantes si no van asociados a daño local o sistémico severo. Así, existe una asociación entre la presencia de shock séptico y la endocarditis por *S. aureus*, pero es el primero el que marca la supervivencia. En general, las series que han realizado análisis univariado^{3,30,34,35} encuentran el microorganismo como factor predictor pero no las que hacen multivariado ajustando por variables clínicas⁹⁴.

La aparición de ictus fue factor de riesgo de mortalidad para la endocarditis causada por este microorganismo en un artículo reciente que realiza un análisis multivariado sobre

endocarditis protésica por *S. aureus*¹³⁸. En nuestra muestra tuvimos dos ictus invalidantes que impidieron a los pacientes operarse y fallecieron, creemos que el escaso número de ictus de nuestra muestra no nos permite demostrar esta diferencia.

La posición aórtica se ha considerado factor de peor pronóstico en algún trabajo⁵. En nuestro análisis resultó ser variable independiente si analizabamos sólo las endocarditis intermedias. El análisis global de todos los episodios demuestra que la válvula aórtica es factor de riesgo en la medida en que predispone a la extensión perianular de la infección (que es el auténtico factor predictor de mortalidad) en este período.

Respecto a la relación del tiempo diagnóstico con la mortalidad no encontramos diferencias entre la mortalidad precoz y tardía, como otros autores²⁶, pero sí con la intermedia. Aunque en algunas series se encuentra mayor mortalidad en la endocarditis precoz³⁰, no se hizo análisis multivariado y otros autores reconocen que debe deberse a otras variables³⁹.

Aunque el análisis multivariado demuestra que se debe al predominio de complicación perivalvular de la infección en este período, existen algunos matices que podemos destacar.

Así, al analizar la mortalidad de forma independiente en cada grupo, en el grupo precoz se asoció a mayor supervivencia la realización de cirugía aunque no alcanzó significación estadística. La mortalidad de los pacientes con endocarditis precoz en nuestra serie es muy inferior a otras series (Tabla 43). Parece claro que existió en este período una selección de los pacientes que entraron en quirófano, ya que los 4 pacientes en situación de extrema gravedad en el momento del diagnóstico, todos de edad avanzada, no se operaron a pesar de tener indicación quirúrgica por su situación clínica; ajustando este factor, la mortalidad se sitúa en un 31%, que no obstante sigue siendo inferior a la mortalidad del grupo intermedio, siendo

especialmente llamativa la diferencia de mortalidad entre ambos grupos cuando la cirugía fue urgente.

Este aspecto puede estar relacionado con la preponderancia de insuficiencia cardíaca severa en nuestra serie de endocarditis precoz y explicaría porqué la endocarditis precoz, la insuficiencia cardíaca o la dehiscencia son factores predictores de mortalidad en las series más antiguas^{6,23,30,34,137} pero no en las más recientes^{26,37,89,119,138} incluida la nuestra, ya que el tratamiento quirúrgico precoz y necesariamente urgente de los pacientes con estas complicaciones es claramente beneficioso^{6,34}, sobre todo en este período³: la mortalidad de los pacientes operados cuya indicación quirúrgica es la cirugía es la insuficiencia cardíaca en nuestra muestra es similar a la de aquellos que no tienen indicación de cirugía, en torno al 20%, como ocurre en otras series^{89,122}.

Por el contrario, en el período intermedio, la presencia de extensión perianular de la infección se relacionó claramente con la mortalidad ya que fallecieron el 60.7% de endocarditis intermedias con esta complicación frente al 11.1% de los que no la tenían, y la cirugía de los pacientes con esta complicación no influyó en su supervivencia, aunque son pocos pacientes para alcanzar poder estadístico. Como ya hemos comentado, creemos que el daño perivalvular extenso producido por una infección prolongada empeora la viabilidad de la cirugía en estos pacientes. Un dato que apoya este razonamiento es que los pacientes que mueren en el período intermedio lo hacen a las pocas horas de la cirugía en mayor medida que los otros grupos.

En esta línea, es un aspecto polémico pero esencial el identificar si la cirugía aumenta la supervivencia de la endocarditis protésica y, sobre todo, si es posible identificar qué pacientes se benefician de ella y cuáles no. El tratamiento médico se ha relacionado en algunas series con menor supervivencia, pero este dato puede estar sesgado^{38,88}. Así, si se incluyen entre los pacientes con tratamiento médico aquellos que no son operables por su situación clínica, se introduce un sesgo que favorece a la cirugía como factor de supervivencia. Por el contrario, es

posible que se desvíen a tratamiento quirúrgico aquellos pacientes que han ido mal con tratamiento médico y con infecciones más complicadas⁶. Por esa razón introdujimos en nuestro análisis el concepto de mortalidad de pacientes con indicación quirúrgica: encontramos que la necesidad de cirugía de por sí es un factor que aumenta la mortalidad (mortalidad 30%) ya que la mortalidad de los pacientes que no necesitaban tratamiento quirúrgico y recibieron sólo tratamiento médico es del 20%; y también demostramos que si existe indicación quirúrgica y el paciente no se puede operar la supervivencia es anecdótica.

Respecto a qué pacientes se benefician de la cirugía creemos que no existen dudas, como ya hemos comentado, de que las endocarditis con insuficiencia cardíaca severa o con prótesis dehiscentes deben operarse. Igualmente la extensión perianular en la endocarditis precoz parece beneficiarse de la cirugía, pero no así la intermedia en la que la mortalidad es alta tanto si el paciente se opera como si no, siendo probablemente necesario en estos episodios una discusión individualizada de cada caso. En esta situación la mayoría de los expertos recomiendan que si se ha sentado la indicación quirúrgica la demora de la misma aumenta el riesgo de complicaciones^{6,17}.

Una limitación a nuestros datos sobre supervivencia es que se refieren a mortalidad durante el ingreso. Varios autores han informado que la morbi-mortalidad a largo plazo es superior en las endocarditis con tratamiento médico frente a las que recibieron tratamiento quirúrgico^{56,88}.

6. CONCLUSIONES

- 1.- En la endocarditis precoz existió siempre un posible factor desencadenante relacionado con la cirugía o la hospitalización y en la endocarditis intermedia la mayoría de los episodios no tienen ningún factor desencadenante añadido excepto la propia cirugía cardíaca, lo que apoya su origen nosocomial.
- 2.- Las endocarditis sobre prótesis aórtica metálica se diagnosticaron fundamentalmente en el período intermedio mientras que las endocarditis sobre válvulas biológicas, tanto mitrales como aórticas, fueron más frecuentes a medida que transcurrió el tiempo desde la cirugía. Sin embargo, en el análisis multivariado el tiempo de diagnóstico no se asoció a la localización de la infección al ajustar por las variables microbiológicas.
- 3.- Existieron diferencias en el perfil microbiológico en relación con el tiempo diagnóstico. Los microorganismos virulentos y los estafilococos coagulasa negativos predominaron en la endocarditis precoz, los microorganismos de la piel (sobre todo estafilococos coagulasa negativos) en la intermedia, mientras el perfil de la endocarditis tardía fue similar a la nativa aunque con mayor proporción de estafilococos coagulasa negativos.
- 4.- La infección por *S. viridans* fue el único factor relacionado con endocarditis sobre prótesis biológicas. *S. viridans* fue el microorganismo más frecuente en el período tardío.
- 5.- Las endocarditis por microorganismos de la piel se asociaron con válvula aórtica metálica y con endocarditis intermedia. Así, la infección por estafilococos coagulasa negativos se diagnosticó en el período precoz cuando estos microorganismos infectaron la válvula mitral y en el intermedio cuando asentaron sobre la prótesis aórtica metálica.

6.- Hasta un tercio de los pacientes fueron diagnosticados después de un largo período sintomático que en algunos casos llegó a ser superior al año. El retraso diagnóstico se asoció con la endocarditis intermedia y con la presentación clínica como síndrome constitucional. El diagnóstico de endocarditis por *S. aureus* se demoró menos que en el resto de microorganismos.

7.- La endocarditis protésica ya estaba presente en muchas ocasiones antes de la aparición de síndrome febril y puede debutar con clínica cardíaca, como síndrome constitucional (sobre todo astenia) o como ictus sin fiebre.

8.- En el período precoz la endocarditis se presentó con fiebre y clínica cardíaca, y los fenómenos inmunológicos relacionados con la endocarditis fueron poco frecuentes. En la endocarditis intermedia la forma de presentación clínica más frecuente fue fiebre y síndrome constitucional, sobre todo entre las endocarditis causadas por microorganismos de la piel con extensión perivalvular de la infección. En el período tardío la clínica estuvo íntimamente relacionada con el microorganismo causal, como ocurre en la endocarditis nativa.

9.- La forma de presentación cardíaca fue igual de frecuente en el período precoz que en el intermedio. Sin embargo, en el precoz predominó la insuficiencia cardíaca severa y en el intermedio la presencia de nuevo soplo y el bloqueo AV.

10.- Cuando el paciente debutó con fiebre y clínica neurológica y/o cutánea fue alta la probabilidad de endocarditis por *S. aureus*. Sin embargo, la clínica de la endocarditis por *S. aureus* en el período precoz y en el tardío fue diferente. En el primero predominó la fiebre con

insuficiencia cardiaca severa y extensión perivalvular de la infección, y en el tardío destacó la clínica sistémica, debutando como un cuadro séptico y con fenómenos embólicos.

11.- Una vegetación mayor de 10mm en el ecocardiograma, la endocarditis tardía y la infección por *S. aureus* fueron variables asociadas de forma independiente a la aparición de ictus durante la evolución clínica. La presencia de disnea severa y de soplo al ingreso se relacionaron directamente con dehiscencia en el ecocardiograma.

12.- La extensión perianular de la infección fue frecuente. La presencia de bloqueo AV de reciente comienzo fue predictora de extensión perianular. Cuando la infección por microorganismos de la piel asentó en la localización aórtica produjeron esta complicación con más frecuencia y además se diagnosticaron durante el período intermedio. Sin embargo, estos microorganismos apenas causaron extensión perianular en la endocarditis precoz.

13.- Las endocarditis por *S. viridans* se operaron menos y tuvieron menor mortalidad que los otros microorganismos. La presencia de extensión perivalvular y dehiscencia se asoció con la necesidad de cirugía, lo que explica que se operaran más pacientes en el período intermedio. Además, la dehiscencia de prótesis se asoció a necesidad de cirugía urgente.

14.- La mortalidad global fue elevada y se asoció a la extensión perianular (por ello hubo mayor mortalidad en la endocarditis intermedia) y a la aparición de shock séptico.

15.- Los pacientes que no tenían indicación de cirugía tuvieron menor mortalidad, pero si existía dicha indicación y el paciente no se pudo operar la supervivencia fue anecdótica. La

endocarditis precoz se benefició de la cirugía, pero en la intermedia la mortalidad fue alta tanto en los pacientes operados como en los no operados.

CONCLUSIONES FINALES

1) Nuestro estudio apoya que en función del tiempo diagnóstico se puede dividir la endocarditis protésica en tres grupos cuyas características clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronóstico son diferentes. Aunque no se deben considerar como puntos de corte estrictos, la verdadera endocarditis precoz se produce en torno a los dos primeros meses y la verdadera endocarditis tardía a partir de aproximadamente los dos años.

2) La clínica de la endocarditis tardía se asemeja a la endocarditis nativa y depende del microorganismo causal. La endocarditis precoz y la intermedia son endocarditis nosocomiales adquiridas en el periodo perioperatorio entre las que existen diferencias epidemiológicas y microbiológicas que junto a la demora en el diagnóstico condicionan las características clínicas, ecocardiográficas y pronósticas.

3) Además de la presencia de fiebre y manifestaciones cardíacas, se debe buscar endocarditis en los pacientes con clínica de febrícula y astenia en los dos primeros años tras la cirugía, y considerar el valor de hemocultivos positivos con microorganismos de la piel. Por tanto, y hasta el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, el clínico debe mantener una alta sospecha de endocarditis en este período, para intentar acortar la demora en el diagnóstico de la endocarditis intermedia.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Osler W. The Gulstonian Lectures on malignant endocarditis. *BMJ* 1885; 1: 467-470, 522-526, 577-579.
2. Pruitt RD. William Osler and his Gulstonian Lectures on malignant endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 4-9.
3. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:155-161.
4. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed, Churchill Livingstone, New York. 1995: 740-783.
5. Douglas JL, Cobbs CG. Prosthetic valve endocarditis. En: Kaye D. (Ed.). Infective endocarditis. Raven Press, New York 1992: 375-396.
6. Karchmer, AW. Infections of Prosthetic Valves and Intravascular Devices. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia. 1999: 903-917.
7. San Román JM, Vilacosta I, Sarriá C. Endocarditis protésica. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 179-192.
8. Karchmer AW. Presentation and diagnosis of prosthetic valve endocarditis. En: Uptodate^R Online 13.1 [Internet]. Uptodated on December 1, 2004. Available from: http://uptodateonline.com/application/topic.asp?file=bact_inf/39105&type=A&selectedTitle=1~32
9. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Eng J Med* 1996; 335:407-416
10. Piper C, Korfer R, Horstkotte. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-93

11. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Eng J Med* 2001; 345: 1318-1330.
12. Nitter-Hauge S, Abdelnoor M, Svennevig JL. Fifteen-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis. A follow-up study of 1104 consecutive patients. *Circulation* 1996; 94 (Supl. II): 105-108.
13. Aoyagi SO, Nishi Y, Tanaka K, Kosuga K, Oishi K. Long term results of valve replacement with the St. Jude Medical valve. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1021-1029.
14. Aagard J, Hansen CN, Tingleff J, Rygg I. Seven and a half years clinical experience with the Carbo-Medics prosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 628-633.
15. Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operation. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 257-259.
16. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve year comparison of Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bio-prostheses. *N Eng J Med* 1991; 324: 573-579.
17. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 69: 223-232.
18. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72: 31-37.
19. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 340-346.
20. Agnohotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien ME. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1708-1720.

21. Rutledge R, Kim J, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1598 patients with mechanical and bio-prosthetic valves. *Arch Surg* 1995; 120: 469-472.
22. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease: A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Eng J Med* 1993; 328:1289-1296
23. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 207-214
24. Moreillon P. Infective endocarditis. *The Lancet* 2004; 363: 139-149.
25. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, Fuchs PC, Gustafson M, Wong ES, Goetz A, Wagener MM, Yu VL. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteriemia. A prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560-567.
26. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC., García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelra JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis. Could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185-1191.
27. Wilson, WR. Prosthetic valve endocarditis: Incidence, anatomic location, cause, morbidity and mortality. En: Duma, R.J (Ed). *Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular Grafts*. University Park Press, Baltimore 1977; 3-13.
28. Freedman L. Establishment of intravascular infection. En: Greenough , Merigan eds. *Current topics in infectious diseases: Infective endocarditis and other intravascular infections*. New York, Plenum Publishing Corporation. 1982; 27-55.

29. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, Li HH, Starr A. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: A review. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 443-465.
30. Ismail MB, Hannachi N, Abid F, Kaabar Z, Rouge JF. Prosthetic valve endocarditis: A survey. *Br Heart J* 1987; 58: 72-77
31. Masur H, Johnson WD Jr. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 31-37.
32. Tornos P, Sanz E, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Planes AM, Soler-Soler J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long term prognosis. *Chest* 1992; 101: 37-41
33. Keyser DL, Biller J, Coffman TT, Adams HP Jr. Neurologic complications of late prosthetic valve endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 472-475.
34. Karchmer AW, Dismukes WE, Buckley MJ, Austen WG. Late prosthetic valve endocarditis: Clinical features influencing therapy. *Am J Med* 1978; 64: 199-206
35. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW et al. Prosthetic valve endocarditis: Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-783
36. Torjborn SAI, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone E, Kirklin JW, Bergdahl LAL. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 223-232.
37. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: A 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 381-386.
38. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM. Early onset prosthetic valve endocarditis. The Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388-1392.

39. Chastre J , Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *European Heart Journal* (1995) 16 (Suppl B), 32-28.
40. Blakemore WS, Mc Garrity GJ, Thurer RJ, Wallace HW, Mac Vaugh H, Coriell LL. Infection by air-borne bacteria with cardiopulmonary by-pass. *Surgery* 1971; 70:830-837.
41. Ankeney JL, Parker RF. Staphylococcal endocarditis following open heart surgery related to positive intraoperative blood culture. En: Brewer LA III, Cooley DA, Davila JC, Merendino KA, Sirak HD (Eds.). *Prosthetic Heart Valves*. Springfield, Illinois 1969, 719-728.
42. Freeman R, King D. Analysis of results of catheter tip cultures in open heart surgery patients. *Thorax* 1975; 30: 26-30.
43. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, Ronderos R, Gonzalez Pinto A, Jesus Rollan M, Graupner C, Batlle E, Lahulla F, Stoermann W, Portis M, Fernandez-Aviles F. Clinical course, microbiological profile and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1075-1079.
44. Krause A, Gould FK, Forty J. Prosthetic heart valve endocarditis caused by *Bacillus circulans*. *J Infect*. 1999; 39:160-162
45. Anguita M, Vallés F. Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. *Endocarditis infecciosa*. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 171-177.
46. von Reyn CF, Levy BS, arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-517.

47. Durack DT, Lukes AS, Bright DK and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
48. Bayer AS, Ward JI, Gintzon LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-219.
49. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA et al. An assesment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1185-1190.
50. Habib J, Derumeaux G, Avicrinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023-2039.
51. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207.
52. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M et al. Diagnosis of new 22 cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-652. [Erratum, *Ann Intern Med* 1997; 127: 249.]
53. Gubler JG, Kuster M, Dutly F et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease : report of four cases. *Ann Intern Med* 1999; 131: 112-116.
54. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical aplication of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardioloy/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE

- Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-1162.
55. Vilacosta I, San Román JM, Sarriá C. Ecocardiografía y endocarditis izquierda. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 131-160.
 56. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
 57. Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E, de Jaegere P, Roelandt JR, Sutherland GR, Bom N. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1990; 63: 109-113.
 58. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA, Rogers J, Longe T, Kane M, Mooney MR. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-356.
 59. Daniel WG, Mugge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J, Lichtlen PR, Martin RP. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic position. *Am J Cardiol* 1993; 71: 210-215.
 60. Vered Z, Mossinson D, Peleg E, Kaplinsky E, Motro M, Beker B. Echocardiographic assesment of prosthetic endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 63-67.
 61. Alam M, Rosman HS, Sun I. Transesophageal echocardiographic evaluation of St Jude Medical and bioprosthetic valve endocarditis. *Am J Heart* 1992; 123: 236-239.
 62. Alton ME, Pasiersky TJ, Orsinelli DA, Eaton GM, Pearson AC. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography in evaluation of 47 Starr-Edwards prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1503-1511.

63. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, Newburger JW, Gerber MA, Shulman ST, Pallasch TJ, Gage TW, Ferrieri P. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-2948.
64. Omari B, Nelson RJ, Saphiro S. et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989; 96: 1273-1279.
65. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999; 84: 110-113.
66. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 652-654.
67. San Román JM, Vilacosta I, Sarriá C. Indicaciones de cirugía en la endocarditis activa. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 307-315.
68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Eng J Med* 1991; 324: 795-800.
69. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. Guidelines for the management of patients with valvular disease. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
70. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. General considerations in the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 31-35.
 71. Sarriá C, Vilacosta I, San Román J.A. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 277-306.
 72. Weinstein L, Brusch JL. The historical development of antimicrobial and surgical therapy of infective endocarditis. En: Weinstein L, Brusch JL. (Eds.). Infective endocarditis. Oxford University Press Inc., New York. 1996: 17-22.
 73. Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1048-1056.
 74. Fernández Guerrero ML. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 179-192.
 75. Delay D, Pellerin M, Carrier M. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1219-1223.
 76. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-1654.
 77. Tornos P. Pronóstico de la endocarditis infecciosa. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 277-306.
 78. Archer, G. Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negatives staphylococci En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia. 1999: 2092-2100.

79. Mac Gregor, R. *Corynebacterium diphtheriae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia. 1999: 2190-2198.
80. Mascini EM, Verhoef J. Anaerobic gram-positive nonsporulating bacilli. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia. 1999: 2573-2575.
81. Hammond GW, Stiver HG. Combination antibiotic therapy in an outbreak of prosthetic endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 524-530.
82. Downham WH, Rhoades ER. Endocarditis associated with porcine valve xenografts. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1352-1362.
83. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WG, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. *Circulation* 1973; 48: 365-377.
84. Slaughter L, Morris JE, Starr A. Prosthetic valvular endocarditis: a 12-year review. *Circulation* 1973; 47: 1319-1326.
85. Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA II, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med* 1975; 82: 751-756.
86. Rossiter SJ, Stinson EB, Oyer PE, Miller DC, Schapira JN, Martin RP, Shumway NE. Prosthetic valve endocarditis: comparison of heterograft tissue valves and mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:795-802.
87. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Muñoz I, Concha M, Vallés F. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis sobre prótesis en pacientes no drogadictos. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 625-631.

88. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; 89: 269-272.
89. Truninger K, Attenhofer CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999; 82: 714-720.
90. Braunwald E. Valvular heart disease. En: Harrison, Braunwald, Fauci, Kasper, Hanser, Longo and Jameson, eds. Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 15th edition. 2001; 1390-1402.
91. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 90-102.
92. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: Microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98:447-55.
93. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1984 ;182:117-26.
94. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53-59.
95. Magilligan DJ, Kemp StR, Stein PD, Pterson E. Asynchronous primary valve failure in patients with porcine bioprosthetic and mitral valves. *Circulation* 1987; 76 (Suppl III: 141-145).
96. Sidhu P, O'Kane H, Ali N, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW. Mechanical and bioprosthetic valves in the elderly : a 20 yer-comparison. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: (5 Suppl) S257-260.

97. Horstkotte D, Piper C, Niehues R, Wiemer M, Schultheis HP. Late prosthetic valve endocarditis. *European Heart Journal* (1995) 16 (Suppl B), 39-47.
98. Freedman L. Host defense mechanisms. En: Current topics in infectious diseases: Infective endocarditis and other intravascular infections. Greenough , Merigan eds. New York, Plenum Publishing Corporation. 1982; 125-134.
99. Francioli P, Freedman LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: Natural history and effect of dexamethasone. *Infect Immun* 1979; 24: 483-491.
100. Millar BC, Altwegg M, Raoult D, Moore JE. Culture-negative endocarditis: causes, diagnosis and treatment. *Rev Med Microbiol* 2000; 11:59-75.
101. Bouza B, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernández MA. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century-new predisposing conditions, new etiologic agents, and still high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
102. Linares J, Tubau F. El papel del laboratorio de microbiología en la endocarditis infecciosa. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 277-306.
103. Liekweg WG, Levinson SA, Greenfield LJ. Infections of vascular grafts: Incidence, anatomic location, etiologic agents, morbidity and mortality. En: Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular Grafts. Duma RJ Eds. University Park Press, Baltimore. 1977; 239-251.
104. Wolf M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU: prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decisions. *Chest* 1995; 108: 688-694.

105. Freedman L. Consequences of intravascular infection. En: Current topics in infectious diseases: Infective endocarditis and other intravascular infections. Greenough , Merigan eds. New York, Plenum Publishing Corporation. 1982; 77-113.
106. Vilacosta I, Sarriá C, San Román A. Embolia y endocarditis. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. Endocarditis infecciosa. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: Pág: 79-102.
107. Ortega J, Garcia A, Medina A, Campoamor C. Highly aggressive early prosthetic endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 315-318.
108. Freedman LR, Valone J. Experimental endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 169-180.
109. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental rabbits endocarditis.III. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1973; 54: 142-151.
110. Tufariello JM, Lowy F. Microbiology, pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci. En: Uptodate^R Online 13.1 [Internet]. Uptodated on December 9, 2004. Available from:
http://uptodateonline.com/application/topic.asp?file=bact_inf/23037&type=A&selectedTitle=1~45
111. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
112. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 999-1007.
113. Hogt AH, Dankert J, de Vries JA, Feijen J. Adhesion of coagulase-negative staphylococci to biomaterials. *J Gen Microbiol* 1983; 129: 2959-2968.

114. Lambe DW Jr, Ferguson KP, Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Costerton JW. Foreign-body-associated experimental osteomyelitis induced with *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus epidermidis* in rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 266: 285-94.
115. Ishak MA, Groschel DH, Mandell GL, Wenzel RP. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *J Clin Microb* 1985; 22: 1025-1029.
116. Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr. Usefulness of a test for slime production as a marker for clinically significant infections with coagulase-negative staphylococcus. *J Infect Dis* 1986; 153:332-339.
117. Hryniewiecki T, Gzyl A, Augustynowicz E, Rawczynska-Englert I. Development of broad-range polymerase chain reaction (PCR) bacterial identification in diagnosis of infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2002 Nov;11(6):870-4.
118. Hermans P. The clinical manifestations of infective endocarditis. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:13-19.
119. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. Optimal management and risk factors of death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-1309.
120. Freedman L. The nonbacterial thrombotic vegetation. En: Current topics in infectious diseases: Infective endocarditis and other intravascular infections. Greenough , Merigan eds. New York, Plenum Publishing Corporation. 1982; 9-22.
121. Gouello JP, Asfar P, Brenet O, Kouatcher A, Berthelot G, Alquier P. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000; 28: 377-382.

122. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf Ch, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro Heart survey. *Heart* 2005; 91: 571-575.
123. Francioli P. Central nervous system complications of infective endocarditis. En: Scheld WM, withley RJ, Durack DT, Eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York; Raven Press, 1991: 515-519.
124. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-640.
125. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 199; 6. 204-211.
126. Casabe JH, Deschle H, Cortes C, Stutzbach P, Hershsen A, Nagel C, Guevara E, Torino A, Raffaelli H, Favalaro RR, Suarez LD. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a Tertiary Medical Center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 578-585.
127. Vilacosta I, San Román JA, Sarriá C. Endocarditis trombótica no bacteriana. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, Eds. *Endocarditis Infecciosa*. S.A., Barcelona. 2002: 339-348.
128. Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, Lytle BW, Keys TF, Longworth DL. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-years experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 94-103.
129. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 84-89.
130. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by

- the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-638.
131. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 62-568.
 132. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-1495
 133. Bhadki S, Trantum-Jensen J Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol review* 1991; 55, 733-751.
 134. Baddour, Larry M. Infective endocarditis: new concepts in pathogenesis. *Cur Op Infect Dis*. 1999,12(3):201-204.
 135. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213-1217.
 136. Anderson DJ, Bulkley BH, Hutchins GM. A clinicopathologic study of prosthetic valve endocarditis in 22 patients: morphologic basis for diagnosis and therapy. *Am J Heart* 1977; 94: 325-332.
 137. Dismukes WE. Prosthetic valve endocarditis: factors influencing outcome and recommendations for therapy. In: Bisno AL Ed. *Treatment of Infective Endocarditis*. Grune & Stratton. New York 1981: 67.
 138. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B, and the International Collaboration on Endocarditis Study Group. Prognostic factors in 61 cases of

Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1323-1327.